

Биосимиляры в онкогематологии: есть ли для них место?

30 мая в г. Киеве состоялось заседание совета экспертов, посвященное обсуждению вопроса применения биосимиляров в онкогематологии. Как известно, биологические препараты сегодня играют значимую роль в лечении больных со злокачественными заболеваниями крови, а если рассматривать отдельные нозологии, то именно препаратами, полученным путем использования современных биотехнологий, удалось совершить революцию в терапии, поскольку их применение позволяет излечивать либо существенно продлевать жизнь ранее некурабельным больным. Таким образом, представители этой группы лекарственных средств являются особенно привлекательными для воспроизведения. Но как врачу определить качество воспроизведенных биопрепаратов и обеспечить безопасность пациента, каковы оптимальные пути государственного урегулирования? Эти и многие другие вопросы обсудили ведущие украинские специалисты.

Обсуждение проблемы биоаналогов оригинальных биофармацевтических (в том числе таргетных) препаратов, особенностей их создания и регистрации в последнее время становится все более актуальным. С одной стороны, это связано с тем, что роль данных лекарственных препаратов в медицине в целом и в онкогематологии в частности постоянно возрастает, с другой — с наличием принципиальных различий между воспроизведенными химическими и биологическими препаратами.



Директор Института патологии крови и трансфузиологии НАМН Украины, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, доктор медицинских наук, профессор Василий Леонидович Новак, открывая заседание, подчеркнул значимость проблемы, представил статистические данные относительно заболеваемости гематологической и онкологической патологией в Украине, рассказал о текущих проблемах и возможных путях улучшения доступа больных к современному лечению. Одним из перспективных подходов, по его словам, является выделение и приоритетное финансирование со стороны государства целевых групп пациентов, которые могут быть полностью излечены благодаря современным методам терапии, к которым относится применение таргетных препаратов. Учитывая, что у значительного количества больных злокачественные заболевания крови выявляют в трудоспособном возрасте, их лечение имеет существенное социально-экономическое значение.



Профессор кафедры фармакоэкономики Национального фармацевтического университета Украины (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Наталья Владимировна Бездетко с точки зрения клинического фармаколога представила подробную оценку различий между химическими и биологическими препаратами, применяющимися в гематологии, а также между их воспроизведенными копиями — генериками и биосимилярами.

Докладчик отметила, что создание воспроизведенных лекарственных средств — стратегия, призванная снизить расходы на здравоохранение и сделать лечение более доступным. К 2015 г. из-под патентной защиты выйдут молекулы биологических препаратов, на которые приходится около 40% мировых продаж, что неизбежно приведет к появлению воспроизведенных биологических продуктов (биосимиляров, биоаналогов).

Генерики — это копии оригинальных препаратов, представляющих собой относительно простые молекулы, полученные путем химического синтеза. Именно поэтому возможно получить генерики, которые по своим физико-химическим свойствам будут тождественны оригиналам. В этом их принципиальное отличие от биосимиляров — копии биологических препаратов, которые являются значительно более сложными молекулами, продуцируемыми при помощи живых клеток. Так, молекула аспирина содержит 21 атом, а моноклональные антитела, на основе которых созданы современные таргетные препараты, имеют в своем составе 25 тыс. атомов и более. Процесс создания биопрепаратов крайне специфичен, предполагает использование генно-инженерных, гибридных технологий и т.д.,

а также участие в их производстве биологических систем. Промежуточный продукт, полученный в результате биологического синтеза, нуждается в сложной и многоступенчатой очистке. Конечный продукт (таргетный препарат) содержит активные молекулы со сложным составом и пространственной структурой, специфическим распределением электрических зарядов на их поверхности, а также распределением гликозилированных остатков. По составу и строению эти молекулы близки к природным веществам, синтезирующимся в организме человека.

Получить точную копию биопрепарата практически невозможно.

Принципиальные отличия химическими препаратами от биологических обуславливают также принципиальное различие между их «копиями». Как известно, если генерический препарат фармацевтически эквивалентен оригинальному (содержит то же самое действующее вещество в той же самой лекарственной форме), а фармакокинетические исследования подтверждают его биоэквивалентность, он может быть зарегистрирован и разрешен к клиническому применению. Доказанная биоэквивалентность подразумевает терапевтическую эквивалентность генерики (равную клиническую эффективность и безопасность с оригиналом). В то же время все параметры сложного, продолжительного и многоэтапного процесса производства биопрепаратов живыми клетками не могут быть повторены с точностью до мельчайших деталей. Прежде всего, нельзя точно скопировать саму клетку-производитель и все нюансы биосинтеза сложной белковой молекулы человеческого организма с ее помощью. Хотя при производстве белковой молекулы биосимиляра в качестве матрицы для синтеза используются те же гены человека, что и в процессе производства оригинатора, имеются существенные различия на других этапах технологического процесса, которые могут существенно повлиять на эффективность и безопасность окончательного продукта. Отличия оригинального и воспроизведенного биопрепарата неизбежны. В связи с этим воспроизведенный таргетный препарат, согласно современным регуляторным нормам, должен перед регистрацией пройти все этапы исследований, которые ранее проводились для оригинатора, а именно — доклинические и клинические исследования.

Например, таргетный препарат ритуксимаб, широко применяемый в онкогематологии (терапия хронического лимфолейкоза и неходжкинских лимфом), представляет собой химерные моноклональные антитела мыши/человека, обладающие специфичностью к CD20 антигену. Его молекула относится к иммуноглобулинам группы G, содержит варибельные фрагменты легких и тяжелых цепей и человеческий постоянный сегмент. Химерные антитела продуцируются находящейся в питательной среде культурой клеток яичника китайского хомячка, в которые был внедрен химерный ген. Высокая востребованность ритуксимаба в онкогематологии делает перспективным создание воспроизведенных препаратов, но до последнего времени препараты, заявленные как копии ритуксимаба, не подтвердили тождественности всех свойств. Ни для одного из биоаналогов ритуксимаба до настоящего времени не проведено сравнительных исследований head-to-head с оригиналом ни in vitro, ни in vivo, а следовательно, отсутствуют достоверные доказательства равной клинической эффективности и безопасности. Исследования, посвященные созданию биоаналогов ритуксимаба, в настоящее время продолжаются в нескольких странах мира ведущими фармацевтическими компаниями. Их внедрению в клиническую практику обязательно будут предшествовать клинические исследования.

Немаловажно, что научно-исследовательская работа с биосимилярами не завершается на этапе получения разрешения на их применение в клинической практике — необходимо продолжить исследования, направленные на оценку их эффективности и безопасности в долгосрочной перспективе. Во всех случаях перед регистрацией биосимиляра должна быть изучена его иммуногенность. Иммуная система способна распознавать изменения в биологических препаратах, которые недоступны для оценки современными аналитическими методами. Обратной стороной терапевтического воздействия на иммунную систему является риск аутоиммунных реакций, который, согласно существующим научным данным, повышен при использовании биосимиляров по сравнению с применением оригинальных биофармацевтических препаратов. Зафиксирован целый ряд системных реакций при применении биосимиляров, из них отсутствие эффективности, возможно, — наименьшее из зол. Так, в исследовании A.K. Sinah (2007), в котором изучались 47 биоаналогов эритропоэтина (ЭПО), выявлено, что 9 из них имели недопустимые значения pH, у 21 осмолярность превышала допустимые нормы, 2 образца содержали токсины, 35 — дополнительные изоформы; колебание эффективности составляло 48–163%. В итоге только 5 препаратов соответствовали европейским требованиям к препаратам ЭПО. По причине несоответствия требованиям снят с производства целый ряд биосимиляров инсулина — и это только отдельные примеры. Безусловно, существуют биоаналоги, которые всесторонне изучены, доказали свою эффективность и допущены к применению, однако вышеуказанные примеры свидетельствуют об особой важности исследований и фармаконадзора на рынке биосимиляров.

Профессор Н.В. Бездетко представила конкретные клинические случаи, демонстрирующие развитие серьезных иммунных реакций у пациентов, получавших биоаналоги ЭПО. Показано, что возникновение иммунных реакций под воздействием лечения ставит под угрозу возможность назначения не только биоаналога, вследствие применения которого они развились, но и оригинатора. Докладчик подчеркнула, что иммуногенность воспроизведенных биопрепаратов, в том числе моноклональных антител, в организме человека невозможно предсказать, используя модель животных, — необходимы полноценные клинические исследования.

С учетом вышеперечисленного понятна официальная позиция Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), согласно которой биосимиляры всегда имеют отличия от инновационных молекул, по подобию которых они созданы. Ввиду этого эталонный инновационный продукт по отношению к биосимиляру рассматривается не как оригинатор, а как референтный препарат, и можно говорить не о копировании оригинатора, а о создании другого препарата, имеющего похожие свойства и показания. В связи с этим регистрация биосимиляров на основании сокращенного регистрационного досье (без представления подробных результатов доклинических и клинических исследований), как это практикуется для генериков, совершенно не приемлема. В Европейском Союзе разработана нормативная база для регистрации биоаналогов, созданы отдельные руководства для сравнения рекомбинантных инсулинов, соматотропинов, рекомбинантных ЭПО, колонистимулирующих факторов, низкомолекулярных гепаринов, рекомбинантных интерферонов-α.

После окончания выступления и вопросов к докладчику приглашенные эксперты провели рабочее совещание с целью разработки соответствующих рекомендаций. Заместитель директора Национального института рака (г. Киев), заведующая



научно-исследовательским отделением химиотерапии гемобластозов, доктор медицинских наук **Ирина Анатольевна Крячок** отметила своевременность проведения совета экспертов и подчеркнула, что важно четко сформулировать соответствующие рекоменда-

ции — с тем, чтобы они стали удобным инструментом для решения всего спектра вопросов, касающихся применения биосимиляров. В состав совета экспертов также вошли: заведующая отделением радиационной онкогематологии и трансплантации стволовых клеток Национального научного центра радиационной медицины НАМН Украины, доктор медицинских наук **Ирина Сергеевна Дягиль**, ведущий научный сотрудник отделения гематологии Института патологии крови и трансфузиологии НАМН Украины (г. Львов), кандидат медицинских наук **Лесь Миронович Лукавешкий**, заместитель директора по научной работе Института гематологии и трансфузиологии НАМН Украины (г. Киев), кандидат медицинских наук **Надежда Валерьевна Горяинова**. По итогам совещания была подготовлена резолюция, в которой предложен ряд рекомендаций регулирующим органам, научно-исследовательским институтам III-IV уровня аккредитации, а также учреждениям НАМН Украины. Представляем вниманию читателей выдержку из резолюции, в которой приводятся следующие рекомендации.

1. Следовать Руководству МЗ Украины «Лекарственные средства: подобные биологические лекарственные препараты, содержащие активные вещества протеины, полученные биотехнологическим путем» (утверждено приказом МЗ Украины № 582 от 08.07.2013 г.), которое содержит четкое определение понятия «биосимиляр» и четко разграничивает понятия «генерик» и «биосимиляр».

2. Планировать при проведении семинаров, конференций и съездов включение в программу мероприятия информационных блоков, которые освещают проблему биосимиляров, с целью широкого информирования медицинского сообщества о появлении биосимиляров, их особенностях и их отличиях от оригинальных препаратов.

3. Информировать о необходимости получать подтверждение биоэквивалентности биосимиляра оригинальному биологическому препарату как на уровне доклинического этапа, так и на уровне клинических исследований, учитывая эффективность, иммуногенность и риски применения биоаналога для каждого заболевания.

4. Информировать врачей о необходимости основывать свой выбор на данных об эффективности и безопасности применения биоаналога, которые получены в международных рандомизированных клинических исследованиях. Назначать биосимиляр согласно зарегистрированным показаниям.

5. Информировать специалистов о невозможности экстраполяции данных клинических исследований с применением оригинального биологического препарата на биосимиляр по принципу «замещения». В случае замены оригинального биологического препарата на биоаналог обязательно информировать пациента и близких ему лиц о такой замене и возможных ее последствиях.

В целом, эксперты отметили важность и актуальность темы биосимиляров для современной клинической практики, а также значимость повышения осведомленности специалистов о вопросе биосимиляров — о принципиальных отличиях между биосимилярами и генериками, к сожалению, сегодня в Украине известно мало.

Создание рынка биосимиляров призвано повысить доступность высокотехнологичных лекарственных средств. Однако экстраполяция клинических научных данных с инновационного продукта на его возможные заменители не может быть автоматической. В соответствии с современными тенденциями украинские специалисты стараются заранее взвесить все возможности, связанные с появлением на украинском рынке биосимиляров таргетных препаратов, предупредить возможные риски, заботясь о том, чтобы лечение было не только доступным, но и эффективным. Эксперты подчеркивают, что биоаналог имеет право на клиническое применение в том случае, когда его эффективность и безопасность доказаны в ходе рандомизированных клинических исследований, сопоставимых с таковыми для оригинального биологического препарата. Ведь безопасность пациента — приоритетная задача современной медицины.

Подготовила **Катерина Котенко**

3