

Парентеральные препараты сахара железа: идентичны или только похожи?

Участники круглого стола, проходившего в г. Утрехте (Нидерланды), обсудили новые данные и достижения в области небиологических комплексных лекарственных препаратов, а также рассмотрели доказательную базу терапевтических различий между оригинальным и генерическими препаратами сахара железа. В дискуссии приняли участие ведущие фармацевты и нефрологи. Открывая обсуждение, Laurence Goldberg напомнил собравшимся, что демонстрация терапевтической эквивалентности генерического препарата подразумевает как подтверждение его фармацевтической эквивалентности, так и сравнение с референсным лекарственным средством по плазменной концентрации у здоровых людей. Однако и от этого еще очень далеко до подтверждения терапевтической эквивалентности у больных, особенно в случаях, когда речь идет о комплексных биологических или небиологических препаратах.

Необходима новая регуляторная база?

В первую очередь эксперты рассмотрели современные регуляторные требования к генерическим препаратам и биосимилярам, а также обсудили, как лекарственные средства на основе сложных молекул вписываются в имеющиеся нормативные схемы. Эксперт в области фармакологии, профессор Daan Crommelin (Университет г. Утрехта, научный директор TI Pharma) акцентировал внимание на основных аспектах проблемы.

Генерическая парадигма [1], предполагающая, что фармацевтическая эквивалентность и биоэквивалентность (у здоровых добровольцев) гарантируют терапевтическую эквивалентность, применима только к малым молекулам, которые можно в полной мере охарактеризовать. Принятие генерической парадигмы привело к внедрению многих безопасных и эффективных генерических препаратов. Однако есть классы лекарственных средств, в частности биологического происхождения, к которым этот подход не может быть применен, поскольку это большие сложные белковые молекулы со специфической вторичной и третичной структурой. Они часто недостаточно устойчивы, и им трудно дать полную характеристику.

Первые предупреждения о наличии значимых различий между биосимилярами и их референсными биологическими препаратами были получены для эритропоэтинов, когда у биосимиляров были обнаружены признаки аберрантного гликозилирования по сравнению с оригинальными препаратами [2], рассказал профессор D. Crommelin. Разные препараты по-разному ведут себя в клинической практике, несмотря на то что они признаны как «симиляры» (подобные лекарственные средства).

Для биосимиляров в Европейском Союзе есть четкая нормативно-правовая база [1, 3], и в этом отношении ЕС опережает остальной мир, отметил профессор D. Crommelin. Нормативы предусматривают, что в тех случаях, когда биологические препараты не отвечают критериям генерических лекарственных средств, для получения регистрационного свидетельства необходимо предоставить результаты соответствующих доклинических исследований и/или клинических испытаний. Процесс утверждения, который проходит централизованно через Европейское агентство лекарственных средств (ЕМА), требует предоставления данных о качестве, безопасности и эффективности биосимиляра относительно референсного препарата, уже одобренного в ЕС. Особый акцент делается на безопасности, подчеркнул профессор D. Crommelin.

Имеющаяся на сегодня нормативная база предусматривает подходы к оценке не только биосимиляров в целом, но и отдельных продуктов. Так, в настоящее время есть отдельные нормативы для эритропоэтинов, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, человеческого гормона роста, человеческого инсулина, интерферона α , низкомолекулярных гепаринов. На завершающей стадии подготовки находится руководство по биосимилярам моноклональных антител.

Предыдущий опыт с биопрепаратами и тот факт, что генерическая парадигма не может быть применена ко всем лекарственным средствам, привели к выделению нового класса небиологических комплексных препаратов. В настоящее время для них еще нет специальной нормативно-правовой базы, однако регуляторные органы и эксперты начинают признавать необходимость разработки таких нормативов в свете накопленных доказательств, ставящих под сомнение терапевтическую взаимозаменяемость генерических копий небиологических комплексных и оригинальных лекарственных средств [4].

Типичной иллюстрацией такой ситуации является оригинальный препарат сахара железа (Венофер). Существуют физико-химические, неклинические и клинические доказательства выраженных и значимых

различий между ним и его копиями [5, 6]. Важность этих различий подчеркивается в недавно опубликованной пояснительной записке ЕМА о необходимости проведения доклинических исследований генерических препаратов на основе наночастиц железа, таких как комплексы сахара железа [7].

Пояснения ЕМА по доклиническим исследованиям эквивалентности лекарственных средств на основе наночастиц железа

Генерический подход обычно не подходит для утверждения препаратов на основе наночастиц.

Образцы как минимум трех биологических сред должны быть взяты для сравнительной оценки препаратов на основе наночастиц железа.

Релевантные биологические среды для оценки распределения парентерально вводимых наночастиц железа:

1. Плазма крови.
2. Ретикуло-эндотелиальная система: макрофаги селезенки, лимфатических узлов, печени (клетки Купфера).

3. Ткани-мишени:

- фармакологические ткани-мишени, например, костный мозг;
- токсикологические ткани-мишени, например, почек, печени (гепатоциты), легких, сердца.

Необходимо показать распределение копии и референсного лекарственного средства в каждой из этих трех биологических сред.

В ходе этой части дискуссии были отмечены следующие важные моменты.

При подготовке пояснительной записки ЕМА принял во внимание последние публикации, в том числе работу Toblli и соавт. Пояснительная записка ЕМА, вероятно, станет основой для полного руководства по утверждению небиологических комплексных препаратов.

Симиляры сахара железа (ССЖ) выведены на рынок без необходимой клинической доказательной базы. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено несколько ССЖ и еще несколько новых выпускаются на рынок. Например, во Франции доступно 5 ССЖ, в Индии – примерно 20.

Оригинальный препарат и ССЖ

Клинические фармацевты находят под постоянным давлением руководящих органов относительно необходимости закупки более дешевых препаратов, поэтому для них крайне важно понимать разницу между оригинальным препаратом сахара железа и более дешевыми симилярами, отметил доктор Hans-Peter Lipp (директор больницы аптеки Университетской клиники г. Тюбингена, Германия).

Недавно на фармацевтическом рынке появился новый ССЖ, позиционируемый как генерический препарат сахара железа (ССЖ4), стоимость которого на 25% меньше, чем таковая оригинального лекарственного средства. Контракты между производителями и страховыми компаниями дают ССЖ значительные ценовые преимущества, подчеркнул доктор Н.-Р. Липп. Фармацевты могут заменять оригинальный препарат симиляром, если в рецепте не перечеркнута ячейка aut idem – «возможна замена предписанного лекарственного средства более дешевым». Однако даже простое сравнение аннотаций показывает существенные различия между ССЖ4 и оригинальным препаратом. Например, искажение вкусовых ощущений и боль в месте инъекции отмечаются чаще при применении ССЖ4, чем оригинального лекарственного средства.

Биосимиляры могут отличаться от оригинальных препаратов, ведь и процесс производства, и вспомогательные вещества оказывают существенное влияние на конечный продукт. Такая же ситуация с лекарственными средствами на основе железо-углеводных комплексов.

Железо-углеводные комплексы состоят из минеральной полиядерной сердцевинки, содержащей оксидированный желез (III), и углеводной оболочки. Основной функцией углеводного лиганда является стабилизация комплекса и защита его от дальнейшей полинуклеаризации или агрегации. Если лиганд нестабилен, существует высокий риск ускоренного высвобождения свободного железа после парентерального введения препарата. При этом следует отметить, что физико-химические свойства и, следовательно, фармакологическая активность комплексов железа в значительной степени зависят от производственного процесса. Изменение производственных условий может повлиять на структуру железосодержащей сердцевинки, ее молекулярно-массовое распределение и молекулярно-массовое распределение всей смеси железо-сахарозных комплексов.

Потенциальные различия железо-сахарозных комплексов

В зависимости от условий производства может быть получен целый ряд отличающихся между собой железо-сахарозных комплексов.

Различия могут быть в следующем:

- структуре железосодержащей сердцевинки,
- молекулярно-массовом распределении железосодержащей сердцевинки,
- молекулярно-массовом распределении смеси железо-сахарозных комплексов.

Исследования, проведенные на крысах, представили новые доказательства различий между оригинальным препаратом сахара железа и ССЖ.

В исследовании The European ISS study [8] проводили сравнение оригинального препарата сахара железа с контрольным физиологическим раствором и четырьмя ССЖ. Насыщение трансферрина и сывороточные уровни железа оказались значительно выше при применении всех четырех ССЖ по сравнению с такими показателями при приеме оригинального препарата, что, вероятно, указывает на слишком быстрое высвобождение свободного железа в кровотоке и перенасыщение механизмов, участвующих в транспорте железа. Уровень продуктов перекисного окисления липидов – активных форм тиобарбитуровой кислоты – был выше при применении всех четырех ССЖ, а антиоксидантная активность (соотношение восстановленного и окисленного глутатиона) в тканях почек, печени и сердца, напротив, снижена по сравнению с таковой оригинального препарата сахара железа (рис. 1). Это свидетельствует об усиленном ССЖ-индуцированном окислительном стрессе. Кроме того, более высокие уровни провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа (TNF) и интерлейкина 6 (ИЛ-6) – были обнаружены в органах животных, получавших ССЖ, что указывает на ССЖ-индуцированное воспаление (рис. 2). Уровни маркера апоптоза – каспазы 3 – также были значительно выше при применении четырех ССЖ (ССЖ4) по сравнению с таковыми при приеме оригинального препарата, что является дополнительным доказательством усиления окислительного стресса на фоне применения ССЖ.

Эти результаты, полученные на релевантной неклинической модели, позволяют предположить, что ССЖ могут отличаться также по своим эффектам и эти различия могут привести к пагубным последствиям при их клиническом применении, отметил доктор Н.-Р. Липп. Данные различия обусловлены скорее всего небольшими вариациями производственного процесса при создании ССЖ.

В настоящее время ССЖ4 в Германии имеет статус генерика, поэтому он может быть использован для автоматической замены в рамках соглашения aut idem. Однако нет доказательств его эквивалентности оригинальному препарату, поэтому необходимо исследование для сравнения их действия у пациентов с анемией.

Доктор Н.-Р. Липп подытожил, что ССЖ не представляются терапевтически эквивалентными оригинальному препарату. Его рекомендация заключается в том, чтобы железо-углеводные комплексы проходили централизованный процесс утверждения через ЕМА подобно тому, как его проходят рекомбинантные белки и низкомолекулярные гепарины.

Продолжение на стр. 16.

Без
кстрана

ОСЬ
ЕНИЕ



VENO-FER-082013-009

Takeda

Парентеральные препараты сахара железа: идентичны или только похожи?

Продолжение. Начало на стр. 15.

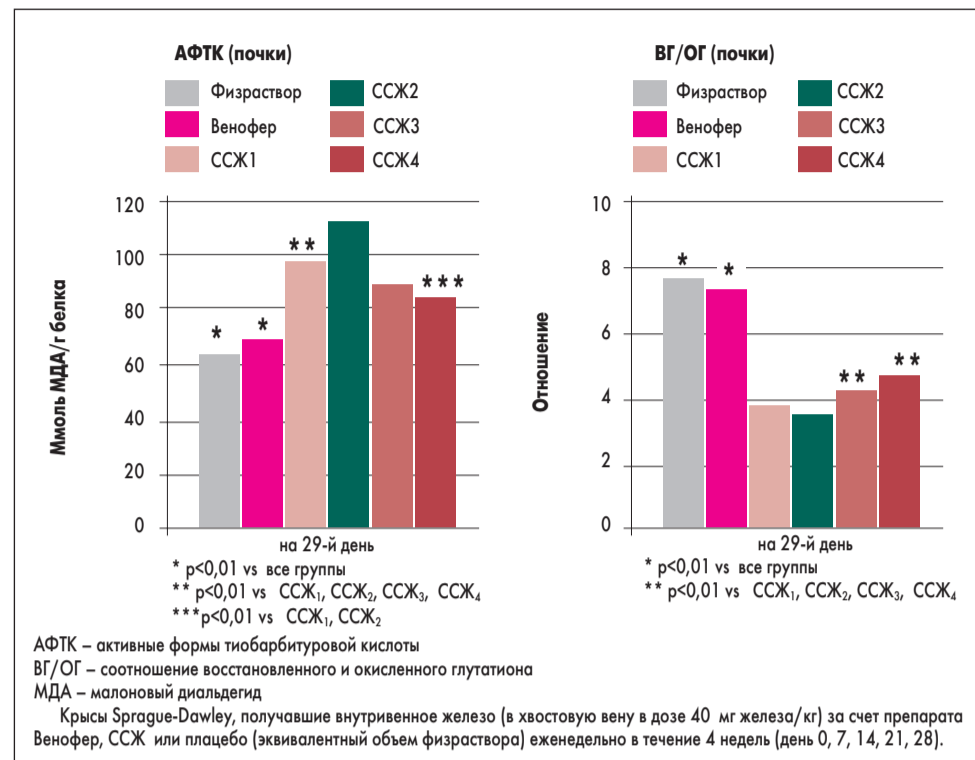


Рис. 1.

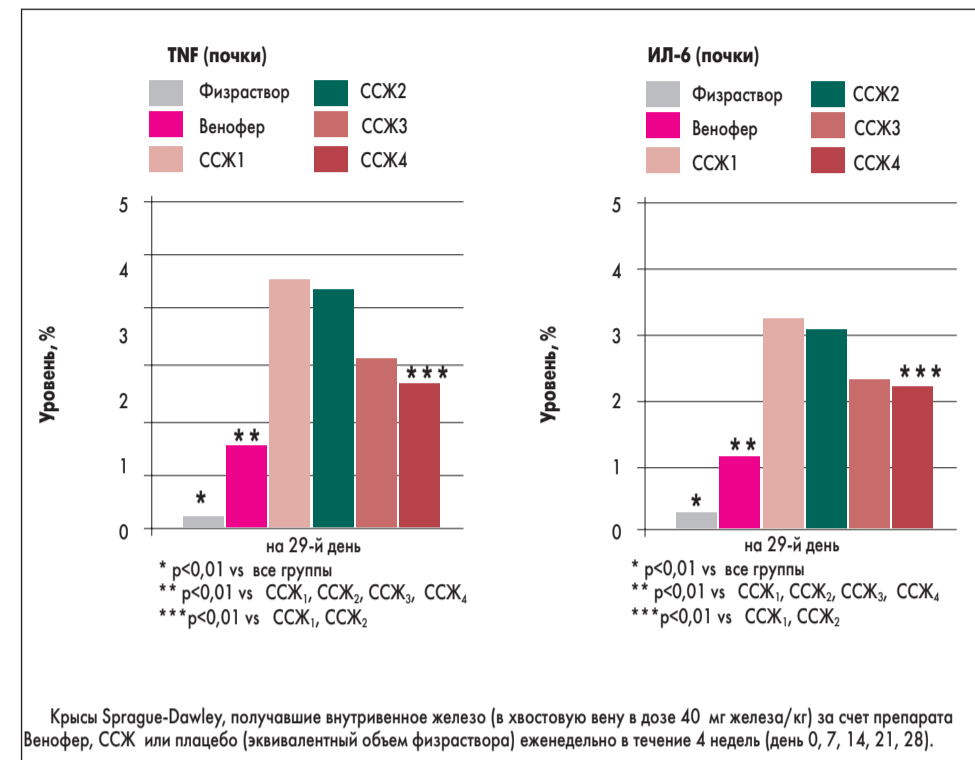


Рис. 2.

В ходе этой части дискуссии были отмечены следующие важные моменты.

- В Германии аннотации к ССЖ и оригинальному препарату отличаются.

- Существует постоянное давление в отношении уменьшения расходов (с помощью ССЖ), однако есть доказательства того, что вследствие сокращения затрат под угрозу может быть поставлено здоровье пациентов.

- Необходимы высококачественные сравнительные исследования для принятия адекватных клинических решений.

Эффективность ССЖ

Исследование, проведенное в г. Париже (Франция), показало отличия в клиническом эффекте ССЖ (ССЖ2, табл.) и оригинального препарата сахара железа [9]. Поскольку стоимость ССЖ2 была на 21% ниже по сравнению с таковой оригинального препарата сахара железа, в течение июня 2009 г. ССЖ2 был закуплен во все государственные клиники Парижа. Это дало возможность профессору нефрологии Jacques Rottembourg (Клиника Мон-Луи, г. Париж, Франция) наблюдать результаты перехода с одного препарата сахара железа на другой.

Пациенты с хронической почечной недостаточностью, находившиеся на диализе, с целью терапии анемии получали исключительно оригинальный препарат сахара железа и стимулятор эритропоэза с 2003 по 2009 год. В течение трехлетнего периода (2006-2008 гг.) дозы этих лекарственных средств оставались стабильными и обеспечивали поддержание целевого уровня гемоглобина. В июле 2009 г. оригинальный препарат сахара железа был заменен на ССЖ2, о чем врачи и медсестры не были проинформированы.

После перехода на ССЖ2 наблюдалось снижение среднего уровня гемоглобина у пациентов клиники. Исследователям необходимо было изучить данное явление более внимательно. В дальнейшем в исследование включались только те пациенты, которые перенесли 60 и более процедур гемодиализа и получили как минимум одну дозу внутривенного препарата железа. Все больные еженедельно получали внутривенный препарат железа в середине недели гемодиализной сессии. Кроме того, каждые 2 нед применяли один и тот же стимулятор эритропоэза. Целевой уровень гемоглобина составлял 115-120 г/л.

Были проанализированы данные наблюдения пациентов в течение двух 27-недельных периодов: перед переходом на ССЖ2 (декабрь 2008 г. – июнь 2009 г.), когда применялся оригинальный препарат сахара железа, и после начала применения ССЖ2 (июнь 2009 г. – декабрь 2010 г.). Всего в наблюдение были включены 75 пациентов (средний возраст 63,4±15,2 года), суммарно получившие 5633 процедуры гемодиализа в первом периоде исследования и 5635 во втором. У них было отмечено резкое снижение среднего уровня гемоглобина после начала применения ССЖ2.

Средние уровни гемоглобина в течение первого и второго периода наблюдения достоверно отличались: 117,8 (±9,9) и 114,8 (±9,8) г/л соответственно (p=0,01). В начале второго периода средний уровень гемоглобина снизился до 112 г/л, в связи с чем пришлось увеличить среднюю дозу стимулятора эритропоэза на 12,6%. В результате этого через 3 мес средний уровень гемоглобина вернулся в целевой диапазон.

Средний уровень сывороточного ферритина в течение первого периода составил 533,8 мкг/л (±327,5) и был сопоставим с показателем в сентябре 2009 г. 457,7 мкг/л (±290,9) (p=0,04). Средний уровень насыщения трансферрином составил 49,3% (±10,9) и 23,3% (±10,2) соответственно (p<0,0001).

Потребление внутривенного железа было стабильным в течение первого периода, но прогрессивно возрастало в течение второго периода. Средняя кумулятивная доза железа в течение второго периода составила 1658 мг по сравнению с 1231 мг в течение первого периода (увеличение 34,6%).

Таким образом, дозы ССЖ2 пришлось увеличить, чтобы повысить уровень гемоглобина. Повышение дозы препарата железа и стимулятора эритропоэза привело к увеличению расходов (табл.).

Общий рост расходов на лечение анемии в период использования ССЖ2 составил около 12%, при этом дополнительные расходы превысили экономию, достигнутую при переходе с оригинального сахара железа на более дешевый ССЖ.

Результаты этого исследования показали, что оригинальный препарат сахара железа и ССЖ2 не могут считаться терапевтически эквивалентными. С учетом наблюдаемых различий показателей обмена железа и других биологических параметров были подняты вопросы о стабильности комплекса ССЖ2, его влиянии на распределение железа в организме и активности окислительного стресса.

Применение ССЖ2 было прекращено после января 2010 г. Представляет интерес тот факт, что другие клиники г. Парижа также сообщали о подобном опыте, однако конкретных данных ими не было предоставлено, отметил профессор Rottembourg.

Переходя к выводам, Martin Schuitenmaker (экс-президент Голландской ассоциации клинических фармацевтов) заявил, что с учетом всех вопросов, поднятых в отношении безопасности, эффективности и эквивалентности небиологических комплексных лекарственных средств, в частности ССЖ, для клиницистов важно иметь эффективные инструменты, помогающие в принятии решений об адекватном использовании ССЖ. Он предложил экспертам в области фармации и нефрологии совместно оценить доказательную базу и подготовить соответствующее руководство для клинической практики. В идеале оно должно быть принято во всех странах ЕС.

В ходе этой части обсуждения члены экспертного совета говорили о том, что высвобождение свободного железа из ССЖ2 может приводить к воспалительным реакциям и что необходимы дальнейшие исследования для установления конкретных механизмов этого явления.

Были отмечены следующие важные моменты.

- Самый важный вопрос заключается в том, куда направляется дополнительное железо. Наблюдавшееся повышение уровня С-реактивного белка может быть связано с высвобождением свободного железа.

- Клиническая картина может быть результатом воспаления, вызванного нестабильностью железосодержащего ядра ССЖ2 – это может влиять на секрецию гепсидина.

- Уровни гепсидина должны быть оценены.

- ССЖ доступны во Франции в течение двух лет, но пока опубликовано только одно исследование по их сравнению с оригинальным препаратом.

Литература

1. European Parliament. 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. Official Journal L. 2004; 136 (47): 34-57.
2. Schellekens H., Moors E. Clinical comparability and European biosimilar regulations. Nat Biotechnol 2010; 28 (1): 28-31.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use. 2005. Guideline on similar biological medicinal products. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf.
4. Schellekens H., Klinger E., Mhlebach S. et al. The therapeutic equivalence of complex drugs. Regul Toxicol Pharmacol 2011; 59: 176-83.
5. Toblli J.E., Cao G., Oliveri L. et al. Differences between original intravenous iron sucrose and iron sucrose similar preparations. Drug Research 2009; 59(4): 176-90.
6. Toblli J.E., Cao G., Oliveri L. et al. Differences between the original iron sucrose complex Venofer® and the iron sucrose similar Generis®, and potential implications. Port J Nephrol Hypert 2009; 23 (1): 53-63.
7. Committee for Medicinal Products for Human Use, 2011. Reflection paper on non-clinical studies for generic nanoparticle iron medicinal product applications. EMA/CHMP/SWP/100094/2011.
8. Toblli J.E., Cao G., Gianni J. et al. Different effects of European iron sucrose similar preparations and originator iron sucrose on nitrosative stress, apoptosis, oxidative stress, biochemical and inflammatory markers in rats. XLVIII ERA EDTA Congress 2011; SuO028.
9. Rottembourg J., Kadri A., Leonard E. et al. Do two intravenous iron sucrose preparations have the same efficacy? Nephrol Dial Transplant 2011. doi: 10.1093/ndt/gfr024.

C. Clark, Hospital Pharmacy Europe, Issue 58, October 2011.

Перевод с англ. Натальи Мищенко

Таблица. Стоимость лечения анемии с помощью оригинального препарата сахара железа и ССЖ			
Показатель	Стоимость периода 1 (лечение оригинальным препаратом сахара железа), евро	Стоимость периода 1 (лечение ССЖ2), евро	Разница, евро (%)
Внутривенный препарат железа, средняя стоимость для одного пациента	159,7	169	9,3 (+5,8%)
ЭСС, средняя стоимость для одного пациента	1440,8	1621,9	181,1 (+12,6%)
Средняя общая стоимость на одного пациента	1600,53	1790,88	190,35 (+11,9%)