

МИРОВАЯ ПРАКТИКА В ОЦЕНКЕ ВЗАИМОЗАМЕЯЕМОСТИ БИОИНЖЕНЕРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

**В. Смирнов^{1,2}, Л. Красных^{1,2}, В. Меркулов¹,
Н. Бунятян^{1,2}**, доктор фармацевтических наук, профессор,
**Г. Раменская^{1,2}, Е. Ельцова², Е. Смолярчук²,
Е. Егоренков², А. Бушманова²**

¹Научный центр экспертизы средств медицинского применения
Минздрава России, Москва

²Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

E-mail: Bunyatyan@expmed.ru

В статье изложены основные определения, относящиеся к биоподобным лекарственным препаратам, генерикам и оригинальным препаратам, рассматриваются история развития биотехнологической промышленности и препаратов, полученных с помощью биообъектов, и области их применения. Приведены основные различия между биоподобными лекарственными препаратами и генериками, а также их отличия от инновационных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: биоподобные лекарственные препараты, биотехнология, биоаналог, подобный биологический лекарственный продукт, генерики.

Биотехнология – стремительно развивающаяся отрасль современного естествознания, которая находит все большее применение в различных сферах деятельности, особенно в медицине. Все активнее разрабатываются и внедряются в медицинскую практику новые биофармацевтики – лекарственные средства (ЛС), полученные с помощью современных биотехнологий [1].

Биоподобные лекарственные препараты – это аналоги биофармацевтических ЛС с близкой, но не идентичной исходной молекулой. Они представляют собой современные лекарственные препараты на основе белков, полученных путем биологического синтеза в клетках дрожжей и бактерий [4]. На биотехнологические препараты сейчас возлагают основные надежды как на средства борьбы с наиболее опасными неинфекционными заболеваниями современности (рак, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезни накопления и др.) [19].

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Воспроизведенные биологические ЛС сегодня чаще всего называют биоподобными лекарственными препаратами. Этот термин возник в результате сокращения довольно длинного словосочетания, которым именуют эту категорию официальные документы (similar biological medicinal product). Впервые понятие «аналогичный биологический лекарственный продукт» встречается в Директиве 2003/63/ЕС (ч. 2, абз. 4), дополнившей Директиву Европарламента и Евросоюза 2001/83/ЕС (Европейский фармацевтический кодекс) [20].

Под термином «биоподобный лекарственный препарат» понимают полученное с помощью биотехнологий воспроизведенное ЛС, которое может быть разрешено к медицинскому применению после истечения срока действия патента на оригинальное активное вещество [3].

Иногда эту категорию лекарственных препаратов называют также биогенериками. Однако это вряд ли верно, поскольку действующее вещество воспроизведенного биотехнологического препарата, в отличие от «классических» генериков, не полностью идентично оригинальному веществу. Причиной неполной идентичности являются различные организмы, с помощью которых синтезируется целевой протеин, а также другие методы получения, очистки или иные способы гликирования. Все это влияет на фармакокинетику и иммуногенность.

С точки зрения регуляторных органов, в частности FDA (Food and Drug Administration) и ЕМА (European Medicines Agency, ранее – ЕМЕА), эти препараты следует называть аналогами биотехнологических ЛС, или биоаналогами (biosimilars) [4]. В последнее время часто употребляется также термин Follow-on-Biologicals; под ним понимают действительно новые, собственные разработки производителей по известным прототипам [4]. В России принято название биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог) [3].

РАЗВИТИЕ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Биотехнологические лекарственные препараты получают с помощью биообъектов, которые чаще всего представлены микроорганизмами и ферментами (это могут быть и растения) [17].

Их развитие начинается с 1940 г., когда английский бактериолог Хоуард У. Флори и биохимик Э. Чейн работали над выделением и промышленным производством пенициллина.

Спустя почти 75 лет биотехнологические лекарственные препараты заняли большую часть рынка. В 2001 г. на долю биопрепаратов приходилось только 7% общего объема продаж 10 самых востребованных препаратов. В 2012 г. этот показатель составил уже 71% [4].

Перспективы, открывающиеся благодаря биотехнологии, объясняют такие темпы развития. Преимуществами биотехнологического производства являются возможность получения специфических соединений, которые не удастся создать с помощью химического синтеза, проведение биотехнологических процессов в мягких условиях (при относительно невысоких температурах и давлении), экологичность (близость к естественным процессам, а также возможность использовать в качестве сырья отходы сельского хозяйства). Микроорганизмы как биообъекты характеризуются высокой скоростью роста, что позволяет синтезировать целевой продукт в больших количествах.

Кроме того, в настоящее время истекает срок патентной защиты многих биотехнологических препаратов, что и способствует производству биоподобных лекарственных препаратов [1].

ОСНОВНЫЕ ОТЛИЧИЯ БИОПОДОБНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ГЕНЕРИКОВ

Воспроизведенное ЛС (генерик) – средство, содержащее такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное ЛС, и поступившее в обращение после него [2].

Таким образом, генерик – это ЛС, аналогичное оригинальному препарату, полученное с помощью химического синтеза. Чтобы он был терапевтически эквивалентен запатентованному ЛС, необходимо лишь доказать идентичность химической формулы одного или нескольких действующих веществ и провести исследование биоэквивалентности. По-

сколькx нет необходимости проводить клинические исследования, генерики ниже по стоимости и быстрее выводятся на рынок.

Ситуация с биоподобными лекарственными препаратами совершенно другая. Они представляют собой сложные пептидные молекулы, чаще синтезируемые микроорганизмами, с массой от десятков до сотен кД. Белок может быть первичной, вторичной, третичной или четвертичной структуры, которая наиболее подвержена изменениям при незначительных модификациях технологического процесса. В отличие от химических молекул, взаимодействия внутри молекулы белка прогнозировать очень сложно [18].

Белковая природа молекулы также является причиной ее нестабильности: свойства препарата могут меняться под воздействием различных факторов (температура, давление, кислород, влияние вспомогательных веществ, упаковки) (см. таблицу).

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДСТВО

Биотехнологическое производство представляет собой многоэтапный и сложный процесс, схему которого можно представить в следующем виде: выделение необходимого участка ДНК, введение его в вектор, встраивание вектора в клетку-хозяина, скрининг и отбор рекомбинантных клеток для создания банка клеток, культивирование и получение целевого продукта, выделение и очистка, создание лекарственной формы [11].

По определению ЕМА, биопрепараты – это ЛС, произведенные путем биотехнологических процессов с применением технологии рекомбинантной ДНК, методом контролируемой экспрессии генов, кодирующих выработку биологически активных белков, методом гибридизации и моноклональных антител [10]. Большинство протеинов подвергаются посттрансляционной модификации. Например, путем сплайсинга, повторов, замен аминокислот, олигомеризации, а также присоединения различных групп (гликирование, сульфатирование, фосфорилирование). Эти процессы определяют как биологическую активность белка, так и микрогетерогенность [12].

Живые клеточные системы подвержены также естественным изменениям, вследствие чего нельзя получить идентичный биотехнологический препарат. Можно произвести лишь подобный препарат, что и закреплено в терминологии: биоподобный лекарственный препарат, биоаналог, биоподобный препарат, follow-onproteinproducts («препарат, подобный белковым лекарственным средствам»). Поэтому безопасность и эффективность этих продуктов в большой степени зависят от надежности контроля качества [16, 21].

Система разработки и производства биоподобных лекарственных препаратов направлена на обеспечение эквивалент-

ности референтному продукту. Для этого необходимо разрабатывать такие технологии, в результате которых различия будут не более значительными, чем после изменений производственных процессов оригинального продукта.

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БИОПОДОБНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

К биотехнологическим препаратам относятся гормоны, цитокины, факторы свертывания крови, моноклональные антитела, ферменты, колониестимулирующие факторы, вакцины, антибиотики и препараты, созданные на базе клеток и тканей. Они используются при анемии, лейкемии, нейтропении, при онкологии и в трансплантологии, при сахарном диабете, задержке роста, тромбозе и инфекциях. Производство лекарственных препаратов на основе моноклональных антител занимает 2-е место после вакцин, 80% из которых используется в онкологии.

Рынок препаратов инсулина очень разнообразен. В зависимости от источника получения это могут быть:

- препараты животного происхождения (главным образом препараты свиного инсулина);
- препараты инсулина человека полусинтетические (получают из свиного инсулина методом ферментативной трансформации);
- препараты инсулина человека генно-инженерные (ДНК-рекомбинантные, получаемые методом генной инженерии).

По продолжительности действия они бывают: ультракороткого, короткого, среднего, длительного действия и комбинированные.

НОРМАТИВНО-ПРАВОВАЯ БАЗА

Европейское медицинское агентство по лекарственным средствам является ведущим регуляторным органом по разработке нормативных актов, касающихся биотехнологических лекарственных препаратов: Директива 2003/63/ЕС, Директива 2004/27/ЕС [21], Руководство по подобным биологическим лекарственным продуктам (2005). В данных документах отражены общие понятия и положения по регулированию обращения биоподобных лекарственных препаратов. Также есть руководства по проведению доклинических и клинических исследований, контролю качества, оценке иммуногенности приложения по вопросам доклинических и клинических исследований для отдельных классов биоподобных лекарственных препаратов: соматропина [7]; инсулина [9]; гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [5]; эритропоэтина [6]; моноклональных антител [14]; низкомолекулярных гепаринов [13]; интерферонов-α [15].

Сравнение генериков, биоподобных лекарственных препаратов и инновационных биотехнологических продуктов [4]

Параметр сравнения	Инновационный биотехнологический препарат	Биоподобный лекарственный препарат	Генерик
Производство	Синтезируются в специализированных клеточных линиях. Чувствительны к изменениям производственного процесса – используется дорогое специализированное оборудование. Трудно установить воспроизводимость		Получают путем химического синтеза. Менее чувствительны к изменениям производственного процесса. Воспроизводимость легко установить
Клинические исследования	Обширные клинические исследования, включая фазы I–III. Требуются постоянный фармаконадзор и периодические обновления данных по безопасности		Часто только I фаза исследований. Упрощенная процедура регистрации
Регуляторные аспекты	На данный момент не предназначены для автоматической замены	Автоматическая замена запрещена	Требуется доказательство биоэквивалентности. Автоматическая замена разрешена

Анализ сопоставимости должен показывать, что биоподобные лекарственные препараты полностью идентичны оригинальному биотехнологическому препарату по эффективности, безопасности и качеству. Но даже при полном соблюдении технологии производства клиническая эффективность биоподобных лекарственных препаратов может отличаться даже от серии к серии. Поэтому при их регистрации требуется проведение клинических исследований.

Однако и после регистрации необходимо следить за безопасностью биоподобного лекарственного препарата, так как временные рамки клинических исследований не позволяют полностью выявить ряд побочных явлений и иммуногенность препарата. Так, при длительном применении рекомбинантных препаратов в организме пациентов вырабатываются антитела, которые нейтрализуют его.

В соответствии с Федеральным законом от 22.12.2014 №429 «О внесении изменения в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»» биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог) – биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения [3].

МИРОВАЯ ПРАКТИКА ЗАМЕНЫ БИОАНАЛОГОВ

На сегодняшний день во многих странах не имеется прямого разрешения на признание взаимозаменяемости биологических препаратов, в том числе биоаналогов.

ЕМА проводит оценку биоаналогов в целях регистрации. Оценка ЕМА не содержит рекомендаций о возможности замены препарата биоаналогом; ответственность за данную процедуру целиком возлагается на лечащего врача или фармацевта. Решение об автоматической замене остается на усмотрение стран-участников – ни одна из стран не имеет на это прямого разрешения. Во Франции допускается замена препарата фармацевтом у пациентов, у которых было начато лечение.

В США после утверждения Закона о ценовой конкуренции и инновациях биологических лекарств в 2010 г. FDA может признавать некоторые биоаналоги как взаимозаменяемые. Под этим подразумевается, что биологический препарат является биоаналогом препарата сравнения; можно ожидать, что у любого пациента препарат будет оказывать такой же терапевтический эффект, что и препарат сравнения; для препаратов, назначаемых более 1 раза, риск повышения безопасности и снижения эффективности при замене или переходе на другой препарат не увеличивается по сравнению с повторным применением препарата сравнения без замены и перехода. Однако автоматическая замена взаимозаменяемых препаратов должна определяться на уровне органов здравоохранения отдельных штатов.

Министерство здравоохранения Канады не поддерживает автоматическую замену, однако разрешает органам здравоохранения отдельных провинций самим определять взаимозаменяемость.

В Австралии Управление по контролю за оборотом лекарственных средств и изделий медицинского назначения (TGA) отметило необходимость в информации по применению биоаналогов указывать, что «замена препарата биоаналогом и наоборот должна происходить только под наблюдением лечащего врача».

В Бразилии, Аргентине и Мексике разработаны рекомендации по биоаналогам, однако не определена возможность взаимозаменяемости или автоматической замены. В Японии взаимозаменяемость и автоматическая замена крайне не рекомендованы.

БУДУЩЕЕ БИОПОДОБНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Биотехнологические ЛС внесли большой вклад в терапию тяжелых метаболических и дегенеративных заболеваний, таких как сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, псориаз, онкологические заболевания и др. Истечение сроков патентной защиты на большинство оригинальных био-препаратов создало предпосылки к внедрению аналогичных препаратов, так называемых биоподобных лекарственных препаратов.

Согласно данным прогноза продаж фармацевтического рынка на 2014 г., молекулы био-препаратов, дающие около 40% мировых продаж, потеряют патентную защиту к 2015 г. Ожидается, что к 2020 г. продажи биоподобных лекарственных препаратов превысят \$100 млрд.

Среди основных факторов развития рынка биоподобных лекарственных препаратов называют умеренную цену (по сравнению с оригинальными продуктами), широкую сферу применения, увеличение заинтересованности в них государства.

Литература

1. На мировом фармрынке доминируют био-препараты URL:http://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/obzory/na-mirovom-farmrynke-dominirujut-biopreparaty.html#_U0wwBFV_tc0
2. Об обращении лекарственных средств [Электронный ресурс]: Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ (ред. от 12.03.2014). Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс».
3. Федеральный закон от 22.12.2014 №429 «О внесении изменения в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» / Министерство здравоохранения Российской Федерации [официальный сайт]. URL: <http://rosminzdrav.ru/docs/mzsr/projects/1926>.
4. Biosimilars: an overview. URL:file:///C:/Documents%20and%20Settings/Admin/%D0%9C%D0%BE%D0%B8%20%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D1%8B/Downloads/3deec51aef8dc7a73.pdf
5. Annex to Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology derived Proteins as Drug Substance – Non Clinical and Clinical Issues containing Recombinant Granulocyte Colony-Stimulating Factor, CHMP/31329/05, February 2006. URL: www.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/3132905en
6. Annex to Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology derived Proteins as Drug Substance – Non Clinical and Clinical Issues containing Recombinant Human Erythropoietin, CHMP/94526/05, March 2006. URL: www.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452605en. Accessed 02 September 2010.
7. Annex to Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology derived Proteins as Drug Substance– Non Clinical and Clinical Issues containing Recombinant Human Growth Hormone, CHMP/94528/05, February 2006. URL: www.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452805en
8. Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006, December 2007. URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf.
9. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev., December 2012. URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/12/WC500136392.pdf
10. Guideline on Similar Biological Medicinal Products, CPMP/437/04, October 2005. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf (дата обращения 14.04.2014)

11. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Drug Substance – Non Clinical and Clinical Issues, EMEA/CHMP/BMWP/42832/05, February 2006. URL: <http://www.triskel.com/2%20Guideline%20biotech%20derived%20proteins.pdf>

12. Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use, 2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/05/WC500127960.pdf (дата обращения 14.04.2014).

13. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Low-molecular Weight Heparins. Draft released for consultation in April 2008. URL: www.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/11826407en.

14. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues, CHMP/BMWP/403543/2010, May 2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf

15. Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant interferon alpha, CHMP/BMWP/102046/2006, October 2007. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003931.pdf

16. IMS Health 2007 & 2009, Evaluate Pharma, Sandoz analysis

17. Jenkins N., Murphy L., Tyther R. Post-translational modifications of recombinant proteins: significance for biopharmaceuticals // *Mol. Biotechnol.* – 2008; 39: 113–8.

18. Misra A. Are biosimilars really generics? // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2010; 10 (4): 489–94.

19. Sahoo N., Choudhury K., Manchikanti P. Manufacturing of biodrugs: need for harmonization in regulatory standards // *Biodrugs.* – 2009; 23: 217–29.

20. The Commission of the European Communities (2003) Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use // *In Official Journal of the European Union.* – L159. – P. 46–94.

21. The European Parliament and the Council of the European Union (2004) Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use // *In Official Journal of the European Union.* – L136, pp. 34–57.

THE WORLD PRACTICE IN THE ASSESSMENT OF THE INTERCHANGEABILITY OF BIOENGINEERED DRUGS

V.Smirnov^{1,2}, L. Krasnykh¹, V. Merkulov¹, N. Bunyatyan^{1,2}, G. Ramenskaya^{1,2}, E. Yeltsova¹, E. Smolyarchuk², E. Yegorenkov², A. Bushmanova²

¹Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

In this article, main terms and definitions related to biosimilars, generic and original drugs are given. Furthermore, history brief of biotechnical industry rise and development with drugs produced by bio objects is presented. Here, main differences between biosimilars and generic drugs are explained, as well as their difference from brand-name drug. Biotechnical process and main application area of biosimilars are reviewed. Rules and regulations in Russia and EU are analyzed.

Key words: biosimilars, biotechnology, generic drugs.