

Биосимиляры и генерики: в чем разница?

Эксперты прогнозируют, что в ближайшие годы нас ждет революция биосимиляров. Относительно недорогие, они могут заменить на фармрынке целый ряд инновационных оригинальных биотехнологических препаратов, каждый из которых в свое время стал медицинским прорывом, однако из-за высокой цены остался малодоступен пациентам. При этом следует учесть, что разработка и регистрация биосимиляров требует от производителя значительно больших усилий и ресурсов, чем «обычных» генериков



Развитие биотехнологий в фармацевтической отрасли идет в ногу с прогрессом медицины, молекулярной биологии и генной инженерии. Моноклональные антитела, человеческие гормоны, факторы гемопоэза — эти и другие биомолекулы, полученные с помощью биотехнологических методов, открывают широчайшие перспективы для высокоэффективной таргетной терапии таких болезней, как рак, рассеянный склероз, ревматические и нейродегенеративные заболевания, псориаз, почечная недостаточность и т.д.

Однако научный поиск, разработка и испытание инновационных биотехнологических препаратов требуют грандиозных ресурсов — финансовых, технических, интеллектуальных. После выхода на рынок оригинальное ЛС еще какое-то время находится под патентной защитой и компания-производитель в этот период старается компенсировать затраты и заработать. Естественно, такой препарат не может быть дешевым. Цены на одну дозу оригинального биотехнологического ЛС могут составлять тысячи и даже десятки тысяч долларов. Из-за этого даже в развитых странах зачастую нет возможности обеспечить лекарством всех, кто в нем нуждается.

После истечения срока действия патента на оригинальный химиопрепарат на рынок выходят генерики — более доступные воспроизведенные копии. В отношении высокотехнологичных (биотехнологических) препаратов расширить доступ пациентов к лечению могут так называемые биосимиляры (biosimilars), или биоаналоги.

Как и генерики, биосимиляры должны быть дешевле оригинальных ЛС хотя бы потому, что не требуют затрат на научный поиск. Но сделать биосимиляр непросто: здесь «не работает» копирование как в случае с генериками. Для создания биосимиляра нужны примерно те же ресурсы, та же научно-техническая и производственная база, что и у производителя оригинального биотехнологического препарата.

ПОЧЕМУ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ НЕЛЬЗЯ СКОПИРОВАТЬ?

Химиопрепараты, как видно из названия, производят путем химического синтеза. Обычно это небольшие молекулы, хорошо

охарактеризованные и с известной структурой. Каждая стадия их синтеза описана в соответствующем патенте. Общее число стадий невелико, процесс синтеза длится относительно недолго (например, несколько часов). Точно воспроизведя все стадии синтеза оригинального активного вещества, можно получить его точную химическую копию и, соответственно, генерический препарат. С помощью современных аналитических методов идентичность активных компонентов генерического и оригинального ЛС может быть проверена на 100%. Подтверждение биоэквивалентности этих средств является достаточным основанием для признания возможности взаимозаменяемости препаратов.

Высокотехнологичные (биотехнологические) ЛС получают с помощью генно-инженерных и гибридных технологий, методов клеточной инженерии, инженерной энзимологии и инженерной иммунологии [1]. Обычно это макромолекулы — белки, пептиды, нуклеиновые кислоты, гликопротеины, которые, как правило, имеют сложную пространственную структуру, определяющую их биологическую активность, терапевтический эффект, способность сохранять стабильность и вызывать иммунные реакции. Пространственная структура зависит от особенностей технологического процесса: так, два идентичных по аминокис-



Німедар

Nimesulide

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

ВІТЧИЗНЯНА

ФАРМАЦЕВТИЧНА

КОМПАНІЯ РОКУ*



БІЛЬ? Буває інакше. Німедар!

- 😊 Український Німесулід від Дарниці
- 😊 Знеболює, зменшує запалення та сприяє збільшенню обсягу рухів
- 😊 Саше та топікальний гель для комплексної терапії



Німедар саше. Склад: діюча речовина: nimesulide; 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесулід 100 мг; допоміжні речовини: поліетиленгліколь цетостеарилловий ефір, мальтодекстрин, кислота лимонна безводна, ароматизатор апельсиновий, цукор кристалічний. Лікарська форма. Гранули для оральної суспензії. Основні фізико-хімічні властивості: гранули від світло-жовтого до жовтого кольору. Фармакотерапевтична група. Неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ M01 A X17. Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Препарат Німедар — нестероїдний протизапальний засіб групи метансульфонанлідів, який виявляє протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію. Лікувальна дія препарату Німедар зумовлена тим, що він взаємодіє з каскадом арахідонової кислоти і знижує біосинтез простагландинів шляхом інгібіції циклооксигенази. Фармакокінетика. В організмі людини Німедар добре всмоктується при пероральному прийомі, досягаючи максимальної концентрації у плазмі через 2–3 год. До 97,5% німесулід зв'язується з білками плазми. Німесулід активно метаболізується у печінці за участю CYP 2C9, ізоферменту цитохрому P 450. Основним метаболітом є парагідроксипохідна, яка також має фармакологічну активність. Період напіввиведення — від 3,2 до 6 год. Німесулід виводиться із організму з сечею — близько 50% від прийнятої дози. Близько 29% від прийнятої дози виводиться з калом у метаболізованому вигляді. Лише 1–3% виводиться із організму у незміненому стані. Фармакокінетичний профіль у пацієнтів літнього віку не змінюється. Клінічні характеристики. Показання. Лікування гострого болю, первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки як препарат другої лінії. Рішення про призначення німесуліді потрібно приймати на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. Протипоказання. Гіперчутливість до німесуліді або до будь-якого компонента препарату. Алергічні реакції у анамнезі (бронхоспазм, риніт, кропив'янка) у зв'язку із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти чи інших нестероїдних протизапальних препаратів. Гепатотоксичні реакції на німесулід в анамнезі. Спутне застосування інших речовин з потенційною гепатотоксичністю. Шлунково-кишкові кровотечі або перфорації в анамнезі, пов'язані із попереднім застосуванням нестероїдних протизапальних засобів. Виразка шлунка або дванадцятипалої кишки у фазі загострення, наявність в анамнезі виразки, перфорації або кровотечі у травному тракті. Наявність в анамнезі цереброваскулярних кровотеч або інших крововиливів, а також захворювань, що супроводжуються кровоточивістю. Тяжкі порушення згортання крові. Тяжка серцева недостатність. Тяжкі порушення функції нирок. Порушення функції печінки. Підвищена температура тіла у хворого та/або грипподібні симптоми. Алкоголізм та наркотична залежність. Дитячий вік до 12 років. Третій тримістр вагітності та період годування груддю. Спосіб застосування та дози. Для того щоб мінімізувати можливі небажані побічні ефекти, потрібно застосовувати мінімально ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується вживати після прийому їжі. Максимальна тривалість курсу лікування препаратом Німедар — 15 днів. Дорослі. 100 мг німесуліді (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Пацієнти літнього віку. Корекція дози не потрібна. Діти віком від 12 років. Корекція дози не потрібна. Пацієнти з порушенням функції нирок. Для пацієнтів із легким або помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) корекція дози не потрібна, у той час як тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/год) є протипоказанням до застосування Німедару. Вміст пакета висипають у склянку, розчиняють водою і приймають перорально. Діти. Препарат Німедар дітям віком до 12 років протипоказаний. Термін придатності. 2 роки. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка. По 2 г гранул в однодозовому пакеті; по 9, або по 15, або по 30 пакетів у коробці. Категорія відпуску. За рецептом. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/15433/01/01 від 01.09.2016 р.

Німедар гель. Склад: 1 г гелю містить німесулід 10 мг; допоміжні речовини: диметилсульфоксид, пропіленгліколь, левоментол, макрогол 400, карбомер 980, трометамол, вода очищена. Показання. Місцеве лікування патологічних станів опорно-рухового апарату, що характеризуються болем, запаленням та скутістю рухів, таких як остеоартрит, періартрит, посттравматичний тендініт, тендосиновіти, розтягнення м'язів, тяжкі фізичні навантаження на суглоби. Спосіб застосування та дози. Смужку гелю довжиною приблизно 3 см наносити на болючі ділянки тіла тонким шаром і злегка втирати, частота застосування становить 3–4 рази на добу. Діти. Не застосовувати дітям. Відпускається без рецепта. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/15433/02/01 від 15.09.2016. Ліцензія серія АВ № 598086. Life is good — життя чудове. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарських засобів.

*За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року» в Україні 2016, 2017. www.choice-of-the-year.com.ua

Інформація виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також в аптеках.

лотной последовательности белка в разных условиях могут свернуться по-разному, и свойства их в этом случае будут также различаться.

Основная особенность производства биотехнологических препаратов — обязательное участие живых клеток-продуцентов (бактерий, дрожжей, эукариотических клеток). Это усложняет и замедляет процесс по сравнению с химическим производством. Например, биотехнологическое получение инсулина длится 6 мес, а производство рекомбинантных моноклональных антител — до 9 мес.

Получение биотехнологических ЛС — многоэтапный процесс. Схема получения рекомбинантных белков включает такие стадии [2]:

1. Подготовка ДНК-конструкции (вектора), кодирующей аминокислотную последовательность заданного белка.
2. Выбор организма-продуцента.
3. Введение ДНК-конструкции в геном продуцента (трансформация).
4. Отбор клеток, в которых произошло встраивание вектора в геном и выделение специализированной клеточной линии.
5. Культивирование клеток в специально подобранной питательной среде, где накапливаются продукты их жизнедеятельности, в том числе белок, закодированный векторной ДНК.
6. Выделение заданного белка из питательной среды и его очистка.
7. Создание условий для формирования пространственной структуры, которая обеспечит высокую активность и другие необходимые свойства заданного белка.
8. Очистка и концентрация полученного белка.
9. Изготовление лекарственной формы.

Малейшие изменения, которые произошли в клеточной линии, условиях культивирования или составе сред, — и что-то может пойти не так: полученные продукты будут гетерогенными, неактивными, обладать повышенной иммуногенностью и т.д. Поэтому производственный процесс должен включать многоуровневую систему контроля как конечного, так и промежуточных продуктов.

Каждая созданная линия рекомбинантных клеток уникальна. Получить точную копию биопрепарата, используя другую линию, невозможно. Однако можно получить аналог биопрепарата — подобный по эффективности, безопасности и качеству. Такой аналог и называют биосимиляром.

БИОСИМИЛЯРЫ VS ОРИГИНАЛЬНЫЕ БИОПРЕПАРАТЫ

Что общего у биосимиляров и референтных биотехнологических препаратов?

- одинаковая молекула (аминокислотная или нуклеотидная последовательность, молекулярная масса);
- одинаковое происхождение (биотехнологический процесс).

Различия между генериками и биосимилярами часто объясняют на простом примере: содовая вода и вино. Рецепт первой может быть воспроизведен с такой точностью, что ни человек, ни аналитическая лаборатория не различат продукцию двух разных производителей. А вино? Разве могут два винограда выпустить две абсолютно идентичные бутылки каберне? Конечно, нет, ведь на состав вина влияют год сбора урожая, погода, дрожжи, вызывающие брожение, температура хранения и еще множество факторов

Чем различаются биосимиляры и референтные биотехнологические препараты?

- разные штаммы живых клеток;
- разные питательные среды;
- разные технологические циклы производства;
- разные способы очистки заданной молекулы [2].

Проблема производства биосимиляра состоит в том, что у его производителя нет доступа к данным об оригинальном биотехнологическом препарате, линиям клеток-продуцентов, важнейшим промежуточным продуктам, референтным стандартам, комплексным и поэтапным методам анализа продукции, эталонным образцам качества оригинального препарата.

Производителю биосимиляра приходится разрабатывать и патентовать собственную технологию получения рекомбинантной ДНК, линию клеток, питательную среду и др. Кроме того, что это сложно и долго, высока вероятность того, что в итоге эффективность и безопасность биосимиляра и референтного биотехнологического препарата не будут подобны [2].

При использовании биосимиляров нередко проблемой является их иммуногенность — способность вызывать иммунный ответ. Ее невозможно предсказать с помощью химического или структурного анализа, при этом на нее могут влиять такие технологические моменты, как наличие примесей в конечном продукте, структурные изменения в результате производственного процесса или хранения. Основным следствием повышенной иммуногенности является недостаточная эффективность биосимиляра.

КАК ДОКАЗАТЬ, ЧТО БИОСИМИЛЯР НЕ ХУЖЕ ОРИГИНАЛА?

После разработки технологического процесса биосимиляр проходит целый ряд доклинических испытаний на культурах клеток и лабораторных животных (для генериков этот этап не обязателен). Затем следуют клинические испытания биосимиляров с большим числом изучаемых параметров: фармакокинетика, эффективность, безопасность и иммуногенность препарата.

Испытания биосимиляров обходятся производителю дороже, чем испытания «обычного» генерического ЛС, в связи с большим объемом проводимых исследований, а также из-за высокой стоимости референтного оригинального ЛС.

В результате биосимиляры выводятся на рынок дольше, чем генерики, но быстрее оригинальных биопрепаратов. К тому же разработка компанией каждого последующего биосимиляра упрощается по сравнению с предыдущим, поскольку в ней применяют уже наработанные технологии. Эти же технологии впоследствии можно использовать при создании собственных оригинальных биотехнологических препаратов.

В настоящее время регуляторная база регистрации биосимиляров в Украине гармонизирована с европейским законодательством. В 2013–2014 гг. Государственный экспертный центр МЗ Украины разработал и утвердил нормативные документы, регулирующие фармацевтическую разработку, определение качества и стабильности биотехнологических продуктов, принципы доклинического и клинического изучения биосимиляров [3].

Татьяна Ткаченко, канд. биол. наук

Литература

1. Наказ МОЗ України від 04.01.2013 р. № 3 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 та визнання такими, що втратили чинність, деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України з питань реєстрації лікарських засобів»: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/z0425-13>
2. Бездетко Н.В. Биосимиляры аналогов инсулина: что необходимо знать клиницисту // Укр. мед. часопис. – 2016. – № 1 (111).
3. МОЗ України: Настанови СТ-Н МОЗУ 42-8.1:2013, СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013, СТ-Н МОЗУ 42-8.3:2013, СТ-Н МОЗУ 42-8.4:2013.