

# БИОСИМИЛЯРЫ — КЛИНИЧЕСКИЕ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ АСПЕКТЫ

Н.В. Бездетко, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакоэкономики Национального фармацевтического университета, Харьков

Последние десятилетия — время стремительного развития биотехнологий в фармацевтической отрасли и создания с их помощью принципиально новых лекарственных препаратов — инсулинов и их аналогов, эритропоэтинов, низкомолекулярных гепаринов, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, моноклональных антител.

Основным отличием биотехнологических лекарственных препаратов (БЛП) является их высокая специфичность по отношению к факторам, связанным с возникновением и развитием болезни, благодаря чему удается достичь высокой клинической эффективности. Данные систематических обзоров и метаанализов убедительно свидетельствуют о достоверно более высокой эффективности лечения БЛП по сравнению с обычными лекарственными препаратами [26, 32]. Так, например, показано, что БЛП ритуксимаб является наиболее эффективным и безопасным препаратом для лечения ревматоидного артрита, начиная с самых ранних этапов заболевания. В онкологии БЛП из группы моноклональных антител эффективны даже в случае резистентности ко всем другим химиопрепаратам, применяемым при определенном типе опухоли [12, 13, 15–17]. Кроме того, таргетная терапия БЛП в большинстве случаев не сопровождается столь значительными побочными эффектами, которые присущи химиопрепаратам. Можно с уверенностью утверждать, что дальнейший прогресс в лечении целого ряда заболеваний, в первую очередь онкологических, будет во многом зависеть от возможности применения БЛП, более эффективных и безопасных, избирательно действующих на патологические процессы в организме [15, 35].

На сегодня большинство БЛП являются оригинальными препаратами. Сложность процесса их разработки и производства обуславливает высокую стоимость данных лекарственных средств. Стандартный путь решения проблемы доступности современных лекарств для широких слоев населения — замена оригинальных препаратов на более дешевые воспроизведенные копии. Окончание сроков патентной защиты целого ряда оригинальных БЛП предоставляет возможность выхода на рынок их воспроизведенных копий [19, 23]. В связи с этим вопрос о взаимозаменяемости оригинальных и воспроизведенных БЛП приобретает особую актуальность.

Как практические врачи, так и организаторы здравоохранения должны четко представлять, чем отличаются БЛП от обычных химиосинтетических

лекарственных средств (ХЛС) и в чем принципиальная разница между их копиями — генериками и биосимилярами.

## НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И BIOTEХНОЛОГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ — ХАРАКТЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

**Оригинальный (инновационный) препарат** — это лекарственный препарат, который впервые в мире был зарегистрирован на основании полной документации, касающейся его эффективности, безопасности и качества (полного регистрационного досье) [4]. Оригинальный лекарственный препарат в зависимости от технологии производства может быть как химиосинтетическим, так и биотехнологическим.

**Низкомолекулярные синтезированные лекарственные средства** («обычные», «химиосинтетические», ХЛС) — лекарственные средства, получаемые путем последовательных стадий химического синтеза.

**Высокотехнологические (биотехнологические) лекарственные препараты** — это лекарственные препараты, содержащие действующие вещества, полученные с помощью методов биотехнологии, таких как: геновая инженерия, клеточная инженерия, гибридные технологии, инженерная энзимология, инженерная иммунология [4].

Между БЛП и обычными ХЛС существуют значительные различия как в строении, так и в технологии производства.

**Различия в строении действующего вещества ХЛС и БЛП**

**Размеры:** молекулы БЛП значительно больше обычных ХЛС. Так, молекулярная масса ацетилсалициловой кислоты 180 Да, эритропоэтина — 18 400 Да, а ритуксимаба — 150 000 Да.

**Структура:** молекулы ХЛС относительно простые, их свойства практически полностью определяются атомарным составом. Молекулы БЛП имеют вторичную (состоят из двух цепей), а также сложную пространственную третичную и четвертичную структуру. Например, молекула интерферона в препарате Пегасис® представляет собой димер, состоящий из двух цепей разветвленного монометокси-

ПЭГ-белка, соединенного с интерферонным альфа-2а. Молекула ритуксимаба (препарат Мабтера®), который относится к иммуноглобулинам класса G1, состоит из двух легких (по 213 аминокислот) и двух тяжелых (по 451 аминокислоте) полипептидных цепей, соединенных между собой дисульфидными связями [27].

**Способность к изомеризации** — изменению пространственного строения химического вещества при сохранении постоянства его состава — свойство абсолютного большинства молекул. Изомеры одного и того же химического соединения за счет различной пространственной структуры имеют неодинаковое средство к соответствующим молекулам организма человека («ключ не соответствует замку»), как следствие — обладают различной эффективностью и безопасностью. Например, левовращающий изомер амлодипина обладает гипотензивной активностью в 1000 раз большей, чем правовращающий изомер. Правовращающий изомер морфина не оказывает обезболивающего действия. Чем крупнее и сложнее молекула, тем больше вариантов пространственной структуры она может иметь. У такого простого химического соединения, как ацетилсалициловая кислота, всего несколько изомеров. Холестерин может образовывать 256 оптических изомеров, из которых только один обладает биологической активностью. Для ритуксимаба потенциально возможно существование около 285 млн (!) пространственных изомеров [33].

Для сложных белковых молекул БЛП также свойственны **посттрансляционная модификация и гетерогенность**. Молекула белка может трансформироваться за счет внутримолекулярных сшивков, олигомеризации, а также присоединения различных групп (гликозилирование, сульфатирование, фосфорилирование) [22]. Наибольшая гетерогенность характерна для сложных гликозилированных белков. БЛП ритуксимаба может содержать до 108 различных гликозилированных вариантов одной и той же молекулы. Гликозилирование БЛП значимо влияет на его биологическую активность [11, 25, 29, 31].

Уникальная пространственная структура молекул БЛП, которая определяет ее биологическую активность и терапевтический эффект, способность сохранять

стабильность и вызывать иммунные реакции, существенно зависит от особенностей технологического процесса производства БЛП и подвержена изменениям при малейшей его модификации.

#### Различия в технологии производства ХЛС и БЛП

ХЛС производят путем химического синтеза. Каждая стадия известна и описана в соответствующем патенте. Количество стадий невелико (например, для ацетилсалициловой кислоты — 1 стадия, глимегирида — 4), процесс синтеза длится относительно недолго — несколько часов. При надлежащих условиях производства все стадии синтеза могут быть четко воспроизведены.

БЛП производят при непосредственном участии живых организмов с использованием генно-инженерных и клеточных методов, технологий создания и использования генетически трансформированных биологических объектов. Производство моноклональных антител по технологии рекомбинантной ДНК состоит из множества сложных последовательных стадий и длится 8–9 мес.

#### БИОСИМИЛЯРЫ И ГЕНЕРИКИ: ПРИНЦИПАЛЬНЫЕ ОТЛИЧИЯ

Существенные различия между оригинальными ХЛС и БЛП объясняют отличия между их воспроизведенными копиями. Разница закреплена уже в самой терминологии. Копии синтетических низкомолекулярных лекарственных препаратов называются генериками, а копии БЛП — биосимилярами.

**Генерический лекарственный препарат (генерик)** — лекарственный препарат, который имеет тот же самый количественный и качественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и референтный препарат, и чья взаимозаменяемость с референтным препаратом доказана соответствующими исследованиями [4].

**Подобный биологический лекарственный препарат (биосимиляр)** — биологический лекарственный препарат, подобный по эффективности, безопасности и качеству зарегистрированному референтному биологическому лекарственному препарату, период патентной защиты которого закончился [4].

Понятие «генерик» применимо к копиям БЛП, так как между генериками и биосимилярами имеется принципиальное различие в степени их схожести с референтными (оригинальными) препаратами. При соблюдении определенных условий — надлежащем качестве действующей субстанции, вспомогательных веществ и технологии производства — генерик может быть практически идентичен оригиналу. Подтверждение биоэквивалентности (схожести фармакокинетических параметров оригинального и генерического препарата) является достаточным

основанием для признания возможности взаимозаменяемости препаратов.

В отношении биосимиляров ситуация принципиально другая. Биосимиляр **никогда не может быть идентичен** референтному препарату — он может быть только **похож** ему. Именно подобен, но не идентичен. Биосимиляры **похожи** на оригинальные БЛП по следующим параметрам: одинаковая молекула (масса, набор аминокислот); одинаковое происхождение (биотехнологический процесс). Биосимиляры отличаются от референтных БЛП по следующим параметрам: разные штаммы живых клеток, разные питательные среды, разные технологические циклы производства, разные способы очистки «действующей» молекулы от компонентов цитоплазмы клетки, производящей биологический лекарственный продукт. Биосимиляры не могут воспроизводить оригинальные БЛП на 100%, следовательно, нельзя исключить различия в свойствах — эффективности и безопасности биосимиляров и референтных препаратов.

Биосимилярам, как и оригинальным БЛП, свойственна гетерогенность. Так же, как производитель оригинала, производитель копии (биосимиляра) должен иметь весь объем данных по каждому этапу производства — от собственного банка клеток и процесса производства, включая важнейшие промежуточные продукты, до системы внутреннего контроля и стандартов. Но у него нет доступа к данным об оригинальном БЛП, его клеточном субстрате и банку клеток, важнейшим промежуточным продуктам, референтным стандартам, комплексным и поэтапным методам анализа продукции, к эталонным образцам качества оригинального БЛП. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что точно повторить любой из этапов производства БЛП, не зная протокола, практически невозможно. Производитель биосимиляра создает и патентует свой вариант получения рекомбинантной ДНК, свой штамм клеток, питательную среду для клеточной культуры и др. Поэтому столь высока вероятность различий между оригинальным БЛП и его биосимилярами.

Одной из наиболее серьезных проблем безопасности терапии биосимилярами является иммуногенность — потенциальная возможность развития иммунных реакций. Это связано с тем, что современные аналитические методы не всегда могут полностью идентифицировать все нюансы строения молекулы БЛП и его биосимиляра, определить примеси, содержащиеся в очень малых количествах. Таким образом, иммунная система может формировать ответ, обусловленный небольшими отличиями в структуре действующего вещества референтного БЛП и биосимиляра, которые не были выявлены с помощью доступных методов. Это важно учитывать еще и потому, что иммуногенность БЛП может привести к тяжелым побочным эффектам,

а также к резистентности пациента к целому классу препаратов [18, 28].

Таким образом, биосимиляры нельзя отождествлять с генериками: так же, как их прототипы — оригинальные БЛП — биосимиляры характеризуются намного более сложной структурой и технологией производства, а также гетерогенностью и иммуногенностью, чем низкомолекулярные лекарственные препараты, созданные путем химического синтеза. То, что биосимиляры не идентичны, а только **подобны** оригинальным препаратам, означает, что их равная клиническая эффективность и безопасность может быть доказана только при проведении сравнительных клинических исследований «head-to-head». Если такие исследования не проводились, говорить о равной клинической эффективности и безопасности биосимиляра и оригинального БЛП нельзя категорически [1, 2, 24].

Так, например, изучено качество, эффективность и безопасность 47 биоаналогов эритропоэтина, производимых различными фармкомпаниями в 16 странах мира. Установлено, что рН 9 образцов и осмолярность 21 препарата превышали допустимые нормы. По содержанию белка 1 образец не соответствовал спецификации по концентрации общего белка, и в 8 препаратах его уровень был выше нормы. При оценке эффективности (на мышах) 9 образцов не соответствовали норме, а 6 — превышали пределы допустимых норм. В 2 образцах выявлен бактериальный эндотоксин [30].

#### ЗАКОНОДАТЕЛЬНАЯ БАЗА РЕГИСТРАЦИИ БИОСИМИЛЯРОВ

Флагманами в сфере регулирования процесса разработки и вывода на рынок биосимиляров являются Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency — EMA) и Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA). В Украине в 2013 г. в приказе Министерства здравоохранения (МЗ) Украины от 04.01.2013 г. № 3 законодательно закреплено понятие «биосимиляр». Для разъяснения наиболее важных моментов, касающихся регулирования биосимиляров в Украине, в дополнение к приказу разработано положение «Подібні біологічні лікарські препарати, що містять як активні речовини протеїни, отримані біотехнологічним шляхом» [4]. В 2013–2014 гг. Государственным экспертным центром МЗ Украины разработан и утвержден блок нормативных документов, касающихся всего круга вопросов, связанных с фармацевтической разработкой, определением качества и стабильности биотехнологических продуктов, необходимых критериев сравнимости БЛП при изменениях в технологии

производства. Разработаны детальные методические рекомендации, в которых рассмотрены особенности биотехнологических продуктов и биосимиляров, принципы доклинического и клинического изучения [5–10].

Особое внимание следует уделять вопросам фармаконадзора за применением биосимиляров. Рутинный фармаконадзор — обязательное условие пребывания биосимиляра на фармацевтическом рынке [3, 14]. Он предусматривает сбор спонтанных сообщений о неблагоприятных побочных реакциях и подачу регулярно обновляющихся отчетов по безопасности (Periodic Safety Update Report — PSUR). Для всех биосимиляров должен составляться план управления рисками — программа долгосрочного контроля безопасности терапии, направленная на выявление всех клинически значимых признаков иммуногенности и других неблагоприятных побочных реакций после регистрации препарата [3, 14, 20]. При этом для адекватного учета информации по побочным эффектам необходимо использовать не международное непатентованное наименование, а торговое название препарата.

Все указанные документы разработаны в полном соответствии с положениями, принятыми в ЕС и закрепленными в «Руководстве по подобным биологическим лекарственным препаратам, содержащим в качестве активных веществ белки, полученные методом биотехнологии: вопросы качества» («Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues») ЕМА/СНМР/ВВР/247713/2012 [20]. Так же, как в руководстве ЕМА, в нормативных документах МЗ Украины четко указано, что «... в отличие от стандартного генерического подхода, простого сравнения биосимиляра с общедоступным стандартом недостаточно для доказательства их похожести. Биосимиляры должны продемонстрировать свое подобие референтному лекарственному препарату, зарегистрированному в соответствии с полным регистрационным досье. Необходимо проводить расширенное сравнение биосимиляра с выбранным референтным препаратом для доказательства подобия профиля их качества, безопасности и эффективности».

Таким образом, для имеющих принципиальных отличий биосимиляров от генериков необходим совершенно иной подход к контролю качества, требованиям к регистрации, фармаконадзору и особенно взаимозаменяемости БЛП. Принимая решение о выборе препарата, следует всегда помнить, что замена оригинальных БЛП на биосимиляры — это не вопрос стоимости лечения, а вопрос здоровья и жизни пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями, не поддающимися лечению с помощью обычных лекарственных средств. Анализ мирового фармацевтического рынка свидетельствует, что разница в стоимости оригинального БЛП и качественного биосимиляра не превышает 10–15%. Более значительное снижение стоимости биосимиляра требует пристального внимания к вопросу достижения такого удешевления [23].

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Загальні принципи доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібних лікарських засобів, які містять в якості активної субстанції білки, що отримані за допомогою біотехнологій (методичні рекомендації). (2012) Київ: МОЗ України. 71 с.
2. Коваленко В. Н., Борткевич О. П., Рекалов Д. Г. (2013) Биологические агенты: в чем отличие? Укр. ревматол. журн., 2: 23–27.
3. Матвеева О. В., Бліхар В. Є., Яйченя В. П. (2012) Біосиміляри. Питання безпеки їх застосування. Укр. мед. часопис, 1: 26–30.
4. Наказ МОЗ України від 04.01.2013 р. № 3.
5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.0:2013. Лікарські засоби. Подібні біологічні лікарські препарати, що містять як активні речовини протеїни, отримані біотехнологічним шляхом. (2013) Київ: МОЗ України. 27 с.
6. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.1:2013. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка біотехнологічних та біологічних продуктів. (2013) Київ: МОЗ України. 20 с.
7. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013. Лікарські засоби. Випробування стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів. (2013) Київ: МОЗ України. 31 с.
8. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.3:2013. Лікарські засоби. Специфікації: методи випробувань та критерії прийнятності для біотехнологічних/біологічних продуктів (ICH Q6B). (2013) Київ: МОЗ України. 44 с.
9. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.4:2013. Лікарські засоби. Порівняння біотехнологічних/біологічних продуктів при змінах у процесі їх виробництва (ICH Q5E). (2013) Київ: МОЗ України. 29 с.
10. Особливості біологічних/біотехнологічних продуктів та біосимілярів. Методичні рекомендації. (2013) Київ: МОЗ України, Державний експертний центр. 38 с.
11. Abès R., Teillaud J.-L. (2010) Impact of glycosylation on effector functions of therapeutic IgG. Pharmaceuticals, 3: 146–157.
12. Athar S., Siddiqui N., Rai S.R. et al. (2015) Impact of rituximab and IPI on survival in diffuse large B cell lymphoma patients treated at a tertiary level cancer centre in Pakistan: a single-centre experience. J. Pak. Med. Assoc., 65(2): 170–174.
13. Bauer K., Rancea M., Roloff V. et al. (2012) Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 an-

tibodies for chronic lymphocytic leukaemia. Cochrane Database Syst. Rev., 11: CD008079.

14. Calvo B., Zuñiga L. (2014) EU's new pharmacovigilance legislation: considerations for biosimilars. Drug Saf., 1: 9–18.
15. Chihara D., Asano N., Ohmachi K. (2015) Prognostic model for mantle cell lymphoma in the rituximab era: a nationwide study in Japan. Brit. J. Haematol., 170(Issue 1): 13–18.
16. Chong E.A., Ahmadi T., Aqvi N. et al. (2015) Combination of lenalidomide and rituximab overcomes rituximab resistance in patients with indolent B-cell and mantle cell lymphomas. Clin. Cancer Res., 15(21): 1835–1843.
17. Dranitsaris G., Amir E., Dorward K. (2011) Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations. Drugs, 71(12): 1527–1536.
18. Ebbers H., Crow S., Vulto A. et al. (2012) Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. Nat. Biotechnol., 30: 1186–1190.
19. Emerton D.A. (2013) Profitability in the biosimilars market. Can you translate scientific excellence into a healthy commercial return? BioProcess International, 11(6s): 6–14.
20. European Medicines Agency (2014) Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMEA/CHMP/BWP/247713/2012. December 1, 2014.
21. Guide to biological medicines — a focus on biosimilar medicines (2012) EuropaBio. 8 p. (<http://www.europabio.org/guide-to-biological-medicines-focus-biosimilar-medicines>).
22. Jenkins N., Murphy L., Tyther R. (2008) Post-translational modifications of recombinant proteins: significance for biopharmaceuticals. Mol. Biotechnol., 39(2): 113–118.
23. International Market Analysis Research and Consulting (IMARC) Global Biopharmaceutical Market Report (2010–2015) October 29, 2010. 234 p.
24. Klein F., Wang J., Bedford P. (2014) Subsequent entry biologics (biosimilars) in Canada: approaches to interchangeability and the extrapolation of indications and uses. Generics Biosimil. Initiative J., 3(3): 150–154.
25. Kozlowski S., Swann P. (2006) Current and future issues in the manufacturing and development of monoclonal antibodies. Adv. Drug Del. Rev., 58(5–6): 707–722.
26. Ladyzynski P., Molik M., Foltynski P. (2015) A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. Cancer Treat. Rev., 41(2): 77–93.
27. Pescovitz M. (2006) Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. Am. J. Transplant., 6(5): 859–866.
28. Praditpornsilpa K., Tiranathanagul K., Kupatwintu P. et al. (2011) Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies. Kidney Int., 80(1): 88–92.
29. Raju T.S. (2012) Galactosylation variations in marketed therapeutic antibodies. mAbs, 4(3): 385–391.
30. Schellekens H. (2004) Biosimilar epoetins: how similar are they? Eur. J. Hosp. Pharm., 10(3): 43–47.
31. Schiestl M., Stangler T., Torella C. et al. (2011) Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. Nat. Biotechnol., 29: 310312.
32. Singh J., Christensen R., Wells G. et al. (2009) Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews (Review). The Cochrane Library, W.Wiley and Sons, Ltd.
33. Wolf C. (2008) Dynamic stereochemistry of chiral compounds. Principles and applications. Cambridge: RSC. 512 p.
34. World Health Organization. Expert committee on biological standardization. Geneva, 19 to 23 October 2009. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) ([http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics)).
35. Zhang M.-Y., Lu J.-J., Wang L. et al. (2015) Development of monoclonal antibodies in China: overview and prospects. BioMed. Research International, 3: 22–32.

**Статья подготовлена при поддержке  
ООО «Рош Украина»**