

Биоаналоги — насколько они подобны?

Д. Ю. Белоусов

Российское общество клинических исследователей, г. Москва

В связи с истечением срока действия патентов на биологические препараты на мировом фармацевтическом рынке начали появляться аналоги оригинальных препаратов, или так называемые биоаналоги. Применение биоаналогов в клинической практике небезопасно, так как может быть сопряжено с проявлениями непредсказуемых иммунологических реакций. В связи с этим, в ЕС и США введены специальные меры по ужесточению регулирования обращения и фармацевтического надзора за биоаналогами.

В связи с истечением срока патентной защиты на биологические фармацевтические препараты, в мире появляется большое количество **биоаналогов** (*биосинтетический продукт, воспроизведенный в соответствии с инновационным биосинтетическим продуктом*), в большей или меньшей степени воспроизводящих оригинальный препарат. Качество, безопасность и эффективность **биосинтетических продуктов** (*высокомолекулярные продукты, полученные методом биосинтеза с использованием живых клеток [клеточных линий]: инсулин, гранулоцитостимулирующий фактор, соматотропин, эритропоэтин*) в значительной степени зависят от процессов производства, очистки и приготовления лекарственных форм. Поэтому, последующие биологические вещества, скорее всего, будут отличаться от исходного продукта.

Вследствие невозможности точного воспроизведения технологии, биоаналоги не могут быть точной копией оригинального препарата и имеют значительные отличия в структуре молекулы, биологической активности, эффективности и иммуногенности. Биоаналоги также часто содержат бактериальные эндоксины. Иммуногенность, а также активность каждого из биоаналогов могут иметь значительные отличия. Терапевтические протеины потенциально могут индуцировать иммунный ответ. Весьма значительная разница в иммунном ответе организма на введение биоаналога и референтного продукта является доказательством значительного отличия биоаналога от референтного продукта.

Использование в клинической практике таких препаратов может привести не только к непредсказуемости клинической эффективности, но и явиться причиной серьезных токсических осложнений.

В то же время, данные различия, проявляющиеся на клиническом уровне, не могут быть выявлены в условиях рутинного прохождения процедуры регистрации биоаналога на фармацевтическом рынке. Было показа-

но, что эти различия могут быть выявлены только при проведении специальных тестов и, затем подтверждены в процессе достаточно длительного (не менее 6-12 месяцев) клинического применения.

Так, например, пока в США и Европе биоподобные вещества еще не были зарегистрированы, одиннадцать продуктов на основе эритропоэтина, доступных за пределами этих стран, были получены у восьми производителей и изучены на предмет возможных различий по количеству содержания эритропоэтина, действенности и изоформным свойствам. Биологическая активность *in vivo* варьировала в диапазоне 71-226 %, причем пять образцов не соответствовали спецификациям. Изоформные отклонения включали в себя наличие двух или более дополнительных базовых изоформ, одной дополнительной кислотной изоформы и вариации в относительной концентрации изоформ. Также наблюдались различия между разными производственными партиями. Хотя на основании физико-химических характеристик невозможно с точностью предсказать, какими будут биологические и клинические свойства этих продуктов, данные указывают на то, что качество этих биоподобных продуктов находится под вопросом.

Следствием вышесказанного явилось существенное ужесточение правил регистрации биоаналогов в Европе и США: в 2006 году ЕМЕА (Европейским медицинским агентством) были утверждены новые требования к регистрации биоаналогов, включающие доклинические и клинические сравнительные исследования, а также дополнительный мониторинг нежелательных явлений в течение первого года применения в клинической практике. В законодательстве ЕС понятие «**биоаналоги**» рассматривается как *продукт, не соответствующий понятию «дженерик» («генерик»)*, поскольку он представляет собой высокомолекулярный белок, и поэтому нет уверенности в его достаточном соответствии оригинальному продукту.

В ЕС и США существует единое мнение о том, что ускоренная регистрация неприменима к биологическим лекарственным препаратом.

Законодательная основа регулирования биоаналогов в странах ЕС состоит из «Кода Сообщества по регулированию медицинских продуктов», «Приложения 1 (2003/63) к Директиве 2001/83» и «Руководства по регистрации биоаналогов».

Новое руководство ЕМЕА по регистрации биомедицинских продуктов включает в себя «Общее руководство по регистрации биоаналогов» (сентябрь 2005 г.), «Руководство по проведению доклинических и клинических сравнительных исследований биоаналогов» (февраль 2006 г.), «Руководство по проведению сравнительного исследования качества биоаналогов» (февраль 2006 г.), Руководства по сравнительному исследованию каждой из четырех групп биомедицинских препаратов: рекомбинантного человеческого эритропоэтина (март 2006 г.); рекомбинантного человеческого гормона роста (февраль 2006 г.); рекомбинантного человеческого инсулина (февраль 2006 г.); рекомбинантного человеческого гранулоцитоколониестимулирующего фактора (февраль 2006 г.).

Для получения регистрации биоаналога требуется исполнение всех требований, указанных в руководствах, если только у производителя нет серьезных аргументов, доказывающих отсутствие этой необходимости. Основными требованиями по проведению тестирования биоаналогов являются:

- (1) доклинические тесты:
 - *in vitro* — связывание с рецептором; пролиферация клеток;
 - *in vivo* — исследование активности на биологических моделях;
- (2) токсикологические тесты:
 - токсикологическое исследование с применением многократных доз (на животных соответствующего вида);
- (3) клинические тесты:
 - сравнительная фармакокинетика;
 - сравнительная фармакодинамика с использованием соответствующих клинических показателей (в случае эритропоэтинов — подсчет ретикулоцитов);
 - сравнительное двойное слепое исследование эффективности (6–12 мес.);
 - сравнительное исследование иммуногенной безопасности (6–12 мес.);
- (4) план фармакологического надзора — дальнейший контроль безопасности применения биоаналога после получения регистрации.

Ввиду терапевтической неэквивалентности биоаналогов, их использование может повлечь серьезный риск получения пациентом недостаточной или слишком большой дозы препарата и привести к нежелательным клиническим эффектам, а также к развитию побочных эффектов. Поэтому перевод пациента

с одного биопрепарата на другой может представлять серьезный риск для пациента.

В настоящий момент ВОЗ рассматривает следующие возможности мониторингирования безопасности биоаналогов:

- назначение под индивидуальными МНН;
- назначение с обязательным указанием торгового наименования;
- назначение с обязательным указанием фирмы-производителя.

Появление рекомбинантных биофармацевтических препаратов на основе ДНК, таких как гормон человеческого роста, интерфероны, G-CSF и эритропоэтин послужило причиной создания мощного арсенала лекарственных веществ. Например, рекомбинантный человеческий эритропоэтин широко рекомендуется для лечения анемии при хронической почечной недостаточности (ХПН) и рака. Лечение эритропоэтином анемии у пациентов, страдающих ХПН и раком, позволяет значительно повысить качество жизни пациентов.

Однако широкое распространение эритропоэтина, а он входит в «Перечень лекарственных средств для федерального льготного отпуска» (синонимы, но не биоаналоги — Эпрекс, Веро-Эритропоэтин, Эпос-тим, Рекормон, Эритропоэтин, Эритрогим раствор для инъекций) и других препаратов — филграстим (Граноген, Нейпоген, Филграстим) привело к возникновению беспокойства относительно стоимости такого лечения для хронических больных.

Истечение сроков патентов на эритропоэтин позволяет разработать новые версии этих продуктов, которые могут способствовать росту конкуренции и снижению цен. Истечение сроков действия патентов может послужить причиной введения инноваций, стимулируя производителей инновационных продуктов разрабатывать продукты второго поколения, но при этом существует опасность подавления стремления к новаторству из-за снижения прибыльности. Однако истечение сроков действия патентов на биофармацевтические препараты также ставит перед регулирующими органами задачу определения биоподобия этих продуктов.

Когда речь идет о традиционных фармацевтических препаратах, непатентованные препараты разрабатываются с легкостью, и получают одобрение на рынке за счет упрощенной процедуры, демонстрирующей физико-химическое подобие и биологическую равноценность с помощью фармакокинетических и фармакодинамических исследований, проводимых на здоровых добровольцах. Такая концепция непатентованных препаратов не может применяться по отношению к биофармацевтическим препаратам, из-за сложностей, связанных с разработкой эквивалентных веществ для сложных протеинов, например, таких как эритропоэтин. Из-за сложности структуры биофармацевтические препараты невозможно адекватно охарактеризовать с помощью существующих методов анализа.

Биологические, физиологические и общеклинические свойства биофармацевтических препаратов в значительной степени зависят от процессов производства, очистки и приготовления лекарственных форм. Новаторы в области биофармацевтики постепенно приобретают опыт и накапливают данные, связанные с влиянием производственного процесса на продукт, к которым у производителя продукта второго поколения просто нет, и к которым у него не может быть доступа. Поэтому, использование той же самой линии генетически однородных клеток и идентичных процессов производства, очистки и приготовления лекарственных форм не гарантируют того, что продукт будет являться эквивалентом исходного соединения.

Так, эритропоэтин представляет собой гликопротеиновый гормон с длинными углеводородными цепочками. Состав углеводов эритропоэтина, в частности, наличие сиаловой кислоты, изменяет показатели его фармакокинетики. Кроме того, эритропоэтин неоднороден, и состоит из нескольких различных изоформ, которые изначально образованы за счет гликозилирования. Изоформный состав зависит от происхождения клеточных линий, условий развития культуры и процедур очистки культур, в результате чего возникают различные виды гликозилирования как в пределах одной клеточной линии, так и в разных клеточных линиях. Ряд исследований показал, что различные изоформы эритропоэтина обладают различной биологической активностью. Присутствие большего количества кислотных или основных изоформ могут снижать удельную активность, однако фактическое воздействие на удельную активность может быть минимальным, если их относительная концентрация является низкой. Дополнительные основные изоформы также связывают с сокращенным периодом полувыведения. Недавнее исследование позволяет предположить, что, несмотря на то, что эритропоэтины с различными изоформами могут демонстрировать похожие показатели эффективности, наличие серьезных различий в биологических свойствах может вызвать необходимость в применении различных норм маркировки. Эти исследования подчеркивают важность производства эритропоэтиновых продуктов в последовательной манере.

Другая проблема, связанная с разработкой биоподобных веществ, это повышение иммуногенности. Иммуногенность биофармацевтических веществ может возрастать за счет многих факторов, включая вариации последовательности, гликозилирования, наличия загрязняющих веществ и попадания примесей, может быть связана и с технологическим процессом, приготовлением лекарственных форм, хранением и транспортировкой. Иммуногенность — это проблема особенно актуальная в случае эритропоэтина, поскольку антиэритропоэтиновые антитела оказывают нейтрализующее влияние на нативный белок, что приводит к прогрессирующей резистентной анемии. Кроме того, наличие загрязняющих веществ и попадание приме-

сей, связанное с технологическим процессом, могут значительно изменить качество лекарства, его эффективность и профиль неблагоприятных событий. Бразильские ученые и органы власти недавно занялись решением этой проблемы. Так, бразильское управление надзора ANVISA приостановило ввоз двух эритропоэтиновых продуктов от разных производителей в результате проведенных им проверок. Кроме того, последнее исследование, в процессе которого проводился анализ эритропоэтиновых продуктов от разных производителей, показало наличие различий между производственными партиями и обнаружило недопустимые уровни бактериальных эндотоксинов.

Исследования показывают, что продукты эритропоэтина производителей вне Европы и США сильно отличаются по составу. Хотя это необязательно означает, что эти продукты с клинической точки зрения уступают инновационному продукту, некоторые из этих продуктов не соответствуют прилагаемым к ним спецификациям, что указывает на то, что некоторые производители недостаточно качественно контролируют производственный процесс. Кроме того, содержимое ампул зачастую превышало допустимые показатели по указанной на этикетке активности. Неправильная маркировка может привести к превышению дозировки пациентами и вызвать нежелательные клинические последствия.

Многие биофармацевтические препараты отличаются неоднородностью с точки зрения распределения изоформ. Поскольку трудно установить влияние наличия разнообразных изоформ на общую степень активности и токсичности белкового препарата, нормативные стандарты требуют соблюдения единообразия между различными партиями продукта. С учетом вышесказанного, особую тревогу вызывает вариабельность, отмеченная при сравнении различных партий одного и того же продукта. Несовпадение между партиями демонстрирует наличие крупных недостатков в производственном процессе или, что еще хуже, может подразумевать наличие разных источников того, что заявляется как идентичный продукт.

Требования о получении разрешения на продажу биологических непатентованных препаратов производителями является предметом бурных споров, однако все чаще превалирует единое мнение о том, что подаваемые на утверждение документы должны содержать как клинические, так и биологические данные. Глубина необходимых исследований, скорее всего, будет зависеть от сложности продукта, его действия, токсичности, возможного клинического эффекта иммуногенности, и возможности сравнения реакции у различных групп населения. Для того чтобы обнаружить редкие побочные явления, регистрация продукта может быть связана с проведением пострегистрационных испытаний. Поскольку для многих биофармацевтических препаратов также обязательным является постоянное хранение в охлажденных условиях на протяжении

всей цепочки поставок от завода к пациенту, органы надзора и инспекторы здравоохранения также могут подвергнуть проверке систему дистрибуции нового поставщика. Помимо наличия требований к производству и дистрибуции, следует также учитывать, что биофармацевтические препараты, как правило, выпускаются врачами, которые ожидают высокого уровня поддержки и медицинской информации со стороны компании, занимающейся продажей этих продуктов. Компании, подающие заявки на регистрацию непатентованных биологических препаратов должны оцениваться по своей способности удовлетворять этим требованиям.

Заключение

Высокие стандарты, которые придется обеспечить производителям непатентованных биопрепаратов, потребуют значительных инвестиций в испытания продуктов, производство и маркетинг. В связи с этим, возможно, что распространением таких продуктов будут заниматься относительно крупные, высокотехнологичные компании с современной, развитой системой дистрибуции и маркетинговыми возможностями. Хотя ожидается снижение цен на эти продукты, стоимость протеиновых препаратов будет оставаться на относительно высокой отметке, вследствие чего эти препараты станут потенциальной мишенью для подделки и нелегальной торговли как западными, так и незападными источниками.

Установление четких принципов в отношении непатентованных биопрепаратов регулирующими органами в России могло бы послужить защитой для пациентов, за счет контроля над тем, чтобы разрешение на прода-

жу выдавалось только в случае высококачественных биофармацевтических препаратов. Кроме того, международное сотрудничество и установление единых стандартов качества под эгидой таких организаций, как ВОЗ могло бы предотвратить нелегальную торговлю биопрепаратами низкого качества.

В целом, биоаналоги, вследствие большого размера молекулы и невозможности точного воспроизводства технологии, не являются точной копией оригинального препарата, а поэтому имеют значительные отличия в плане структуры, иммуногенности, биологической активности и эффективности и даже могут содержать бактериальные эндотоксины.

Вследствие наличия высокой вероятности развития у пациента аутоиммунных реакций, перевод пациента с одного биопрепарата на другой представляет серьезный риск для пациента.

Так, в ЕС и США уже введены меры по изменению регулирования обращения биоаналогов, включающие необходимость проведения дополнительных лабораторных тестов, сравнительных клинических исследований активности/иммуногенности, а также фармакологического контроля в ходе применения биоаналогов. Сегодня ВОЗ рассматривает возможности введения индивидуальных МНН для каждого из биоаналогов, обязательного назначения биоаналогов под торговым наименованием или (в отсутствии такового) — с указанием названия фирмы-производителя. Данные меры абсолютно необходимы для обеспечения мониторинга иммуногенности, безопасности и эффективности биоаналогов после регистрации их на фармацевтическом рынке.

Будем надеяться, что эти меры скоро введут и в России.