

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ: ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ

Кулушова Г.А., Зурдинов А.З., Сабирова Т.С.

Кыргызская Государственная Медицинская Академия им. И.К.Ахунбаева,
Департамент Лекарственного Обеспечения и Медицинской Техники МЗ КР,
Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. В статье рассматриваются особенности выведения на рынок и регистрации биосимиляров, проблемы безопасности использования биофармацевтических лекарственных препаратов.

Ключевые слова: биосимилар, биофармацевтическое лекарственное средство, регулирование обращения биосимиляров.

БИОФАРМАЦЕВТИКАЛЫК ПРЕПАРАТТАР: КООПСУЗДУК МАСЕЛЕЛЕРИ

Кулушова Г.А., Зурдинов А.З., Сабирова Т.С.

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз Мамлекеттик Медициналык Академиясы,
КР ССМ Дары жана Медициналык Техникалар менен Камсыздоо Департаменти,
Бишкек, Кыргыз Республикасы

Корутунду. Бул макалада биосимилярларды каттоо жана базарга алып чыгуу өзгөчөлүктөрү, биофармацевтикалык дары препараттарынын маселелери каралат.

Негизги сөздөр: биосимилар, биофармацевтикалык дары каражаттары, биосимилярларды айлантууну жөнгө салуу.

BIOPHARMACEUTICAL DRUGS: THE PROBLEM OF SAFETY Kulushova G.A., Zurdinov A.Z., Sabirova T.S.

I.K. Ahunbaev Kyrgyz State Medical Academy,
Department of Drug Supplying and Medical Technique Ministry of Health of Kyrgyz Republic,
Bishkek, Kyrgyz Republic

Resume. In the article the peculiarities of bio-similar drugs marketing and registration, the problems of biopharmaceuticals use safety are studied.

Key words: bio-similar drugs, biopharmaceutical agents, bio-similar handling regulation.

В настоящее время во многих странах мира все активнее разрабатываются и внедряются в медицинскую практику лекарственные средства (ЛС), полученные с помощью современных биотехнологий. Определение инновационного лекарственного препарата (ЛП) в Евросоюзе подразумевает «...новую активную субстанцию или уже известный фармакологический продукт при новом показании к его применению...» [1].

Согласно официальному регистру Европейского медицинского агентства (ЕМА) сейчас клинические исследования в государствах-членах Евросоюза ведут почти 40 компаний, в общей сложности они спонсируют около 7000 исследовательских проектов. Из анализа направлений этих исследований следует, что в ближайшем будущем доля биотехнологических и генно-инженерных ЛП будет увеличиваться [2].

Имеющийся опыт показывает,

что внедрение в клиническую практику инновационных ЛС и технологий приводит к значительному снижению смертности при терапии тяжелых заболеваний и имеет определенные экономические преимущества. Так, внедрение современных гипогликемических препаратов в США привело к экономии равной 1,2-1,6 миллиарда долларов в год. Применение современных онкологических ЛП для лечения острого лейкоза привело к экономии 1 миллиарда долларов за счет продления трудоспособного возраста этих больных [3]. В мире выпускается от 20 до 30 инновационных препаратов в год. Крупные фармацевтические фирмы инвестируют в разработку инновационных ЛП до 5 млрд. долларов в год. Только очень немногие фармацевтические компании мира способны на выпуск таких препаратов. После окончания срока лицензии на инновационный препарат на рынок в большом количестве поступают генерики –



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ии инновационных ЛП. Поскольку они не проходят клинических испытаний, эксперты ЕМА и FDA очень большое внимание уделяют доказательству соответствия генерического ЛП инновационному.

В 2006 году компания Sandoz впервые в истории современной медицины получила разрешение и выпустила на рынок первый биосимиляр – рекомбинированный гормон человеческого роста. В последние годы в США и ЕС отмечается истечение срока действия патентов на ряд оригинальных биопрепаратов, полученных с помощью современных биотехнологий. По данным констатингового агентства Datamonitor более 30 ЛП этой генерации потеряют срок своей патентной защиты к 2015 году [4]. В основном это касается биопрепаратов, активным веществом которых являются рекомбинантные соматотропин, инсулин, урокиназа, интерфероны, эритропоэтины и др. Это обстоятельство и побудило многие компании начать разработку с последующим производством биофармацевтических препаратов. На мировом фармацевтическом рынке появляется всё большее количество их копий, в большей или меньшей степени воспроизводящих оригинальный препарат.

Биологическое лекарственное средство – это ЛС, активной субстанцией которого является биологическое вещество, полученное или выделенное из биологического источника при помощи технологии рекомбинантной ДНК; контролируемой экспрессии генов, кодирующих выработку биологически активных белков; методом гибрида и моноклональных антител.

Как известно, отличительной особенностью воспроизведенных аналогов химических ЛС, или генериков, является точное совпадение химической структуры с оригинальным ЛП. При этом химически идентичные ЛП должны обладать одинаковым фармакокинетическим профилем и одинаковой клинической эффективностью с оригинальными ЛП.

В настоящее время воспроизведенные биофармацевтические препараты называют «биосимилярами» («biosimilars»). В законодательстве ЕС понятие «биосимиляр» не

соответствует понятию «генерик». Это связано с тем, что получение биосимиляров, полностью идентичных оригиналу, весьма проблематично, поскольку биофармацевтические ЛП, полученные с использованием методов генной инженерии, являются гораздо более сложными и гетерогенными, чем традиционные ЛС. Причиной неполной идентичности являются различные организмы, на которые фиксируется целевой протеин, а также разные методы получения и очистки. Все это влияет на фармакокинетику и иммуногенность воспроизведенных биофармацевтических ЛП. Биофармацевтические препараты, в отличие от традиционных ЛС с четко установленной химической формулой, имеют трехмерную сложную пространственную высокомолекулярную белковую структуру. У подобных биопрепаратов молекулярная масса в 100-1000 раз больше, чем у химических ЛС, например, интерферон – 19,6 кДа, антитело – 150 кДа, ацетилсалициловая кислота – 0,18 кДа.

Даже при полном соблюдении технологии производства клиническая эффективность и активность биосимиляров может отличаться даже от серии к серии. При этом производители используют одни и те же рекомбинантные генетические конструкции, клетки-хозяева, одни и те же условия культивирования, выделения и очистки, контролируют состав и качество эксципиентов. Таким образом, биосимиляры – это аналоги фармацевтических средств биологического происхождения.

«Биоаналог – это биологическое лекарственное средство, схожее с оригинальным биологическим лекарственным средством, но не являющееся его генериком в связи с различиями в исходном сырье и производстве оригинального биологического лекарственного средства и биоаналога...» [5].

Наряду с терминологическим разнообразием существуют различные варианты определяющих признаков биосимиляров. В настоящее время в дискуссиях специалисты пришли к согласию в отношении трех критериев:

- ввод в обращение после истечения срока патентной защиты оригинального препарата биологического происхождения;
- умеренная цена по сравнению с



оригинальным продуктом;

- лекарственный ингредиент представляет собой активное вещество, которое по последовательности оснований в ДНК идентично оригинальному веществу.

Безопасность – важнейшее требование, предъявляемое к ЛС. Именно этот аспект использования биосимиляров составляет особую проблему. Клинические испытания (КИ) инновационного ЛП позволяют получить достоверные данные по клинической эффективности и безопасности ЛС. Однако даже в этих КИ трудно выявить редко встречающиеся побочные эффекты (ПЭ). Поэтому после выхода ЛС на рынок, когда его начинают принимать миллионы пациентов, число серьезных ПЭ может увеличиться, в том числе и тех, которые приводят к летальному исходу. Поэтому значительно возрастает роль IV фазы КИ – постмаркетингового изучения ЛП, прежде всего, это касается системы сбора сведений о ПЭ, их оценки и результатов постмаркетинговых исследований. В литературе описаны случаи отзывов биоаналогов с фармацевтического рынка: 1996 г. - рекомбинантный человеческий интерферон альфа (Lemery, Куба); 1997 г. - эпоэтин альфа (Cryopharma); 1998 г. - интерферон альфа (Fustery) [6]. Основная причина отзыва указанных ЛП с рынка - большое количество ПЭ, т.к. на момент регистрации безопасность ЛП не была изучена в достаточной степени.

Фармаконадзор после ввода воспроизведенного биотехнологического ЛП в обращение также имеет особенности. Поскольку при проведении КИ до регистрации, как правило, невозможно получить полные данные по иммуногенности, ЕМА требует проводить для всех биосимиляров дополнительно масштабные программы по постмаркетинговому фармаконадзору. Такая программа должна включать постмаркетинговое исследование безопасности применения ЛП и план управления рисками.

Следствием вышесказанного явилось существенное ужесточение правил регистрации биосимиляров в Европе и США. Так, Директива Европарламента 2004/27/ЕС четко определяет различия в регуляторных условиях

для воспроизведенных ЛС – традиционных биотехнологических, в частности, в отношении их регистрации (допуска в обращение). В 2006 г. ЕМА были утверждены новые требования к регистрации биосимиляров. В отличие от регистрации воспроизведенных аналогов химических ЛС – генериков, эти требования включают предоставление результатов доклинических и клинических сравнительных исследований, а также дополнительный мониторинг нежелательных явлений в течение первого года применения биосимиляров в клинической практике [7]. В ЕС и США существует единое мнение о том, что ускоренная регистрация не применима к биологическим лекарственным препаратам. Законодательной основой регулирования обращения биосимиляров в странах ЕС являются «Код Сообщества по регулированию медицинских продуктов», «Приложение 1 (2003/63) к Директиве 2001/83» и «Руководство по регистрации биоаналогов».

Следует отметить, что ЕМА не гарантирует взаимозаменяемость биологических ЛС и биоаналогов в отличие от традиционных генериков [8], и органы здравоохранения каждой страны должны самостоятельно решать вопрос их взаимозаменяемости. Так, в ряде стран (Франция, Испания, Германия, Австрия, Чехия, Дания, Греция, Венгрия, Голландия) замена биологических ЛС на аналоги запрещена. В некоторых странах подобная замена не рекомендуется (Швеция, Италия, Бельгия, Норвегия, Великобритания).

В Кыргызской Республике в настоящее время зарегистрированы следующие биофармацевтические лекарственные препараты (табл.1).

Как видно из таблицы 1, большую часть биофармацевтических препаратов в этом списке представляют инсулины, эритропоэтины и факторы свертывания крови человека.

Важно отметить, что, к сожалению, в настоящее время в Кыргызстане отсутствуют нормативные документы, которые регулируют обращение воспроизведенных биологических ЛС. Таким образом, здоровье пациентов, которым назначаются биосимиляры, может подвергаться серьезному риску.



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Биофармацевтические препараты, зарегистрированные в КР

Торговое наименование	МНН
Хумалог®	инсулин - лизпро растворимый [человеческий генно-инженерный]
Хумулин® Регуляр	инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] инсулины короткого действия
Хумулин® МЗ	инсулин двухфазный [человеческий генно-инженерный] средней продолжительности действия
Хумулин® НПХ	инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный] средней продолжительности действия.
Актилизе®	алтеплаза - рекомбинантный активатор человеческого плазминогена тканевого типа
Бенефикс	гемостатик рекомбинантный фактор свертывания крови IX (нонаког альфа);
Рефакто АФ	рекомбинантный фактор свертывания крови VIII с удаленным В-доменом (мороктоког альфа)
Инсуген 30/70	инсулин человеческий рекомбинантный (двухфазный изофан-инсулин, содержащий 30% растворимого инсулина и 70 % суспензии изофан-инсулина)
Инсуген R	инсулин человеческий рекомбинантный короткого действия
Инсуген N	инсулин человеческий рекомбинантный средней продолжительности действия (изофан-инсулин)
Виферон	интерферон альфа-2Б человеческий рекомбинантный
Микстард 30 НМ	инсулин двухфазный [человеческий генно-инженерный] смесь инсулина человеческого растворимого и суспензии инсулина изофана
Актрапид НМ	инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] короткого действия
Левемир Пенфилл	инсулин детемир инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] продолжительного действия
Протафан НМ	инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] средней продолжительности действия
Овитрель	содержит хоригонадотропин альфа (ХГ альфа), который производится при помощи рекомбинантной ДНК технологии. Он имеет ту же аминокислотную последовательность, что и естественный человеческий ХГ.
Росинсулин Р	инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] короткого действия
Росинсулин С	инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный]
Церварикс	вакцина рекомбинантная против вируса папилломы человека
Хумулин МЗ	ДНК-рекомбинантный инсулин человека средней продолжительности действия. Представляет собой двухфазную суспензию (30% хумулина Регуляр и 70% хумулина НПХ).



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хумалог Микс 25	смесь инсулина лизпро - быстродействующего препарата инсулина и протаминаковой суспензии инсулина лизпро - препарата инсулина средней продолжительности действия.
Гливек	иматиниб противоопухолевые средства — ингибиторы протеинкиназ
Репретин	альфа рекомбинантный эритропоэтин человека
Рекормон	эпэтин бета
Лантус	инсулин гларгин
НовоРapid	инсулин аспарт
НовоСэвен	эптаког альфа (rFVIIa) коагулянты (в т.ч. факторы свертывания крови)
Актрапид НМ Пенфилл	инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] нейтральный человеческий монокомпонентный инсулин короткого действия.
Хумулин Регуляр	инсулин человеческий короткого действия
Инсуман Рапид ГТ	содержит инсулин, идентичный по своей структуре инсулину человека и полученный методом генной инженерии с использованием K12 штамма Escherichia coli.
Хумулин НПХ	инсулин человеческий средней продолжительности действия.
Мабтера	ритуксимаб — химерное моноклональное антитело мыши/ человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20.
Апидра	инсулин глулизин (инсулин человеческий короткого действия)

Учитывая тот факт, что по прогнозам аналитиков в ближайшие годы доля биологических ЛП на фармрынке будет неуклонно увеличиваться, необходимо разработать систему мер для объективной и адекватной оценки безопасности и эффективности биосимиляров в процессе аналитической и специализированной экспертизы. Перед регуляторными органами в сфере обращения лекарственных средств (ДЛО и МТ МЗ КР) стоит серьезная задача правильной оценки безопасности и эффективности биосимиляров при проведении процедуры их государственной регистрации и фармаконадзора. Для этого, прежде всего, необходимо:

- внести поправки в нормативно-правовую базу, регламентирующую их внедрение в медицинскую практику, а именно, внести изменения в закон «О лекарственных средствах», в который необходимо ввести определения «биологические лекарственные

средства» и «воспроизведенные биологические лекарственные средства/биосимиляры»;

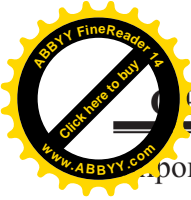
- сформулировать требования по процедуре государственной регистрации биосимиляров:

- ввести требование о предоставлении документов по доклинической и клинической оценке эффективности воспроизведенных биологических ЛС при их регистрации, не ограничиваясь данными по биоэквивалентности;

- в инструкцию по применению внести указание: «Является воспроизведенным биологическим лекарственным средством», «Отпуск препарата в аптечном учреждении в качестве замены оригинального препарата без согласования с врачом не рекомендуется»;

- сформулировать требования по дополнительной маркировке и оформлению биологических ЛС;

- организовать обучение специалистов новым методам оценки биопрепаратов и



...роко популяризировать новые знания среди специалистов различного профиля.

В заключение хотелось бы отметить, что введение биосимиляров в медицинскую практику позволит существенно снизить затраты здравоохранения и, соответственно, стоимость этих лекарств для населения. Однако особенности строения, синтеза и производства биофармацевтических ЛС требуют тщательного подхода к оценке их качества, эффективности и безопасности.

Список литературы

1. Kolbin A.S. What does we wait from an innovative drug? The clinical pharmacology view. In Adam Smith Conferences› 2nd International Forum Innovative Drug Research and Development in Russia, Moscow, 21-22.11.2011.
2. Ишмухаметов А.А. Инновационные лекарственные препараты: перспективы терапии тяжелых заболеваний. // Ремедиум – 2011 - № 5.
3. www.healthconomics.ru
4. www.datamonitor.com
5. Article 10 (2) b of Directive 2001/83 as amended
6. HIS Global insight Article, 06 March 2009; http://www.ibclifesciences.com/upload/wysiwyg/biopharma_series/B9194/BiosimilarsUS_IHSGlobalInsight.pdf
7. Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues”, EMEA/CHMP/49348/05.
8. European Union: 26 May 2006: Generics Industry Leader Warns of Stumbling Blocks to European Biosimilars Market.