

Регистрация неоригинальных биотерапевтических (биоподобных) препаратов в США

А. А. Солдатов*, Ж. И. Авдеева, В. П. Бондарев, В. Д. Мосягин

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Подготовка научных принципов разработки неоригинальных биотерапевтических (биоподобных, биоаналоговых) препаратов была начата в Европе в начале 2000-х гг., в 2009 г. они были утверждены на международной конференции ВОЗ в Сеуле с участием стран с развитой фарминдустрией. В США закон о биоподобных препаратах принят в 2012 г., за основу были взяты документы и рекомендации, подготовленные ЕМА и одобренные ВОЗ. В 2015 г. FDA опубликовало очередную редакцию основных документов, касающихся биоподобных препаратов. В основе нормативных требований США по разработке и регистрации биоподобных препаратов лежит пошаговая сравнительная оценка биоподобного и оригинального препаратов по атрибутам качества, эффективности и безопасности в соответствии с рекомендациями ВОЗ/ЕМА. При этом по таким вопросам, как дизайн сравнительных исследований качества (физико-химических и биологических свойств), присвоение Международного непатентованного наименования и взаимозаменяемость биоподобных препаратов, нормативные требования США отличаются от национальных рекомендаций других стран, в том числе ЕМА (ВОЗ).

Ключевые слова: биоподобные препараты; биоаналоговые препараты; биосимиляры; экстраполяция; взаимозаменяемость; регистрация биоподобных препаратов

Для цитирования: Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Бондарев ВП, Мосягин ВД. Регистрация неоригинальных биотерапевтических (биоподобных) препаратов в США. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019;19(1):17–27. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-1-17-27>

***Контактное лицо:** Солдатов Александр Алексеевич; Soldatov@expmed.ru

Authorisation of Non-Innovator Biotherapeutic (Biosimilar) Products in the USA

A. A. Soldatov*, Zh. I. Avdeeva, V. P. Bondarev, V. D. Mosyagin

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

European competent authorities began to elaborate scientific principles of development of non-innovator biotherapeutic (biosimilar) products in the early noughties, and in 2009 these principles were approved at the WHO International Conference in Seoul gathering participants from countries with a well-developed pharmaceutical industry. The USA adopted the law on biosimilar products in 2012, it was based on the documents and recommendations prepared by the EMA and approved by the WHO. In 2015, the FDA published the new revised versions of the guidelines dealing with biosimilar products. The US regulatory requirements for development and authorisation of biosimilar products are based on a step-by-step comparative assessment of biosimilar and innovator products in terms of their quality, efficacy, and safety in accordance with the WHO/EMA recommendations. At the same time the US regulatory requirements differ from those of other national authorities, including EMA (WHO), when it comes to the design of comparative quality studies (studies of products' physicochemical and biological properties), the assignment of International Non-Proprietary Names and the interchangeability of biosimilar products.

Key words: biosimilar products; biosimilars; extrapolation; interchangeability; authorisation of biosimilar products

For citation: Soldatov AA, Avdeeva Zhl, Bondarev VP, Mosyagin VD. Authorisation of non-innovator biotherapeutic (biosimilar) products in the USA. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019;19(1):17–27. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-1-17-27>

***Corresponding author:** Aleksandr A. Soldatov; Soldatov@expmed.ru

Подготовка научных принципов, регламентирующих разработку и регистрацию биоподобных препаратов, была начата Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) в 2000–2006 гг. Процесс подготовки первых документов в EMA проходил параллельно с регистрацией первых биоподобных препаратов. До 2010 г. в EMA были зарегистрированы первые биоподобные препараты (соматотропин, филграстим и эритропоэтин) и было отказано в лицензировании нескольких препаратов (интерфероны и инсулины). Опыт регистрации первых биоподобных препаратов послужил основой для пересмотра (обновления) уже существующих документов. На основании обновленных рекомендаций EMA в 2013–2018 гг. было зарегистрировано второе поколение биоподобных препаратов (инсулин, фолликулотропин и препараты на основе моноклональных антител).

Очень долго длились дебаты по поводу того, как назвать неоригинальные биотерапевтические препараты. На конференции в Сеуле, организованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), в 2009 г. было утверждено название biosimilars (биоподобные, биосимиляры, биоаналоговые). Выбор данного термина был обоснован тем, что демонстрация сходства биоподобного и оригинального препаратов основана на принципах, отличающихся от всех других, в том числе и от сравнительных исследований сопоставимости при внесении изменений в производственный процесс получения биотерапевтических препаратов.

С самого начала подготовки принципов регистрации биоподобных препаратов в EMA данную работу активно поддерживала ВОЗ. Основной целью ВОЗ является принятие единых (или гармонизированных) для всех национальных регуляторных органов мира принципов разработки и регистрации биоподобных препаратов. Для этого в ВОЗ были подготовлены нормативные требования на основе рекомендаций EMA¹.

Если в EMA в период, когда начали приближаться сроки окончания патентной защиты первых биотерапевтических препаратов, начали подготовку научных подходов для разработки и регистрации неоригинальных биотерапевтических препаратов, то в других странах этот процесс шел очень медленно, что связано в первую очередь с особенностями национальных регуляторных систем. Наиболее характерным примером является история принятия принципов биоподобных препаратов (biosimilars) в США. Первый нормативный документ, регламентирующий регистрацию данных препаратов, появился в 2012 г., но имевшаяся до этого нормативная база позволяла регистрировать неоригинальные биологические препараты, в том числе и биотерапевтические.

В работе представлен критический анализ современных нормативных требований, регламентирующих разработку и регистрацию неоригинальных (биоподобных) препаратов в США.

Неоригинальные биотехнологические препараты (follow on) в США

Пептиды, представляющие собой аминокислотную цепочку из менее чем 40 аминокислот, могут быть получены не только с использованием биотехнологических процессов (ферментация, экстракция, рекомбинантные технологии и др.), но и методом химического синтеза. Поэтому в США пептиды

и полипептиды, содержащие менее 100 аминокислот, полученные методом химического синтеза, длительное время не рассматривались как биологические препараты и регистрировались на основе Федерального закона о продуктах, лекарствах и косметических средствах (Federal Food, Drug and Cosmetic Act, FDCA), принятого в 1938 г.² Под эту категорию препаратов попадали такие препараты, как кальцитонин, инсулин и гепарины. Данные препараты должны быть переведены в группу биологических препаратов к 2020 г.

В 1984 г. в США был принят закон о ценовой конкуренции лекарств и продлении срока действия патентов (Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act), который получил название закона Hatch-Waxman, допускающий регистрацию воспроизведенных (generic, дженерик) препаратов на основании сокращенной программы доклинических и клинических исследований³. Новая версия воспроизведенного препарата должна содержать то же действующее вещество и продемонстрировать биоэквивалентность с оригинальным препаратом. Ряд неоригинальных препаратов белковой природы (с короткой аминокислотной цепочкой) был зарегистрирован на основании данного закона. Аналогичная ситуация наблюдалась и в Канаде, где были зарегистрированы неоригинальные препараты гепаринов на основании требований для регистрации дженериков.

Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) требовало в ряде случаев проведения дополнительных исследований для оценки некоторых параметров неоригинальных препаратов⁴. Например, в 2006 г. FDA потребовало оценить иммуногенность препарата кальцитонин с учетом возможного риска участия консерванта препарата в развитии иммунного ответа на препарат [1].

До 2012 г. лицензирование оригинальных и неоригинальных препаратов в США осуществлялось на основании двух законов, позволяющих регистрировать, кроме химических, биологические препараты. В FDCA очень широко прописаны требования к лекарственным средствам, что позволяет в определенных случаях наряду с традиционными химическими препаратами лицензировать и биологические препараты. Биологические препараты также подпадают под юрисдикцию закона о государственном здравоохранении (Public Health Service Act, PHSA), в который в 1994 г. были отдельно включены требования, касающиеся этих препаратов. Контроль безопасности биологических препаратов осуществляется на основании закона о безопасности биологических препаратов (Biologics Control Act), принятого в 1902 г. [2].

Согласно PHSA биологический препарат не должен содержать примесей, должен быть безопасным и эффективным. Ранее в США заявитель представлял в FDA две заявки: для регистрации препарата и для получения лицензии на производство. Начиная с 1996 г. поэтапно была введена процедура выдачи единой лицензии на продажу биологического препарата и на его производство (Biological License Application, BLA). Выдача BLA не допускает использования сокращенной схемы лицензирования лекарственных препаратов.

В FDCA прописаны требования не только для регистрации оригинальных, но также имеются разделы, допускающие регистрацию неоригинальных препаратов. В частности, раздел

¹ Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev 1). EMA; 2014.

Annex 2. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). WHO Technical Report Series No. 977; 2013.

² Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C Act). <https://legcounsel.house.gov/Comps/Federal%20Food,%20Drug,%20And%20Cosmetic%20Act.pdf>

³ Administering the Hatch — Waxman Amendments: Ensuring a Balance between Innovation and Access; Public Meeting; Request for Comments; Extension of Comment Period. FDA; 2017. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2017-09-19/pdf/2017-19904.pdf>

⁴ Public Health Service Act. <http://legcounsel.house.gov/Comps/PHSA-merged.pdf>

505(b)(2) FFDCA регламентирует регистрацию препарата в том случае, когда уже в зарегистрированный препарат вносятся новые дополнительные данные или изменения, повышающие его эффективность или безопасность (например, новое показание, новый способ применения, модификация производственного процесса и др.). В данном случае, согласно FFDCA, лицензируется «обновленный» препарат, но возможна и регистрация фактически нового неоригинального препарата на основании представления данных, касающихся «обновленного» препарата. Для регистрации препарата представляется информация о новых данных, которые вносятся в зарегистрированный препарат, и ссылки на известные материалы о зарегистрированном препарате.

В 2006 г. в Европе EMA начало регистрацию первых био-подобных препаратов, и некоторые фирмы попытались зарегистрировать эти препараты в США. В это время в США неоригинальные биотерапевтические препараты называли «биодженериками» (biogeneric).

Фирма Sandoz Inc. в 2004 г. подала заявку в FDA на регистрацию препарата Omnitrope (рекомбинантный соматотропин) на основании раздела 505(b)(2) FFDCA. При этом разработчики препарата ссылались на то, что производство препарата отличается от производства оригинального препарата Genotropin (Pfizer Inc.) и, соответственно, в новом препарате будут отличия в профиле эффективности. Для этого были представлены обширные результаты клинических исследований. Кроме того, было указано, что к 2006 г. FDA уже зарегистрировало 7 оригинальных препаратов рекомбинантных соматотропинов и, соответственно, молекула действующего вещества, входящего в состав препарата гормона роста (ГР), представляющая собой относительно простую белковую молекулу, была к тому времени хорошо изучена.

Эксперты FDA оказались в сложной ситуации, так как, с одной стороны, к тому времени не было опыта регистрации неоригинальных биотехнологических препаратов на основании укороченных сравнительных клинических исследований (первые биоподобные препараты (biosimilars) в ЕС были зарегистрированы только в 2006 г.). С другой стороны, формально не было препятствий для регистрации препарата Omnitrope на основании 505(b)(2) раздела FFDCA. Кроме того, в тот период в научной литературе шла активная дискуссия по проблемам регистрации неоригинальных биотехнологических препаратов на основании укороченной схемы разработки препаратов. В пользу использования укороченной схемы разработки был только один аргумент — низкая стоимость неоригинального препарата. Против использования данной схемы высказывалось больше аргументов, они касались в основном вопросов безопасности неоригинальных препаратов. Учитывая это, эксперты FDA под разными предложениями заявитель в регистрации Omnitrope, и фирма Sandoz Inc. обратилась в суд, который в 2007 г. принял решение в пользу фирмы, и в этом же году препарат был зарегистрирован на основании раздела 505(b)(2) FFDCA [2].

Следует отметить, что при разработке препарата Omnitrope были проведены исследования в объеме значительно большем,

чем требуется для регистрации generic- и biosimilar-препаратов, объем исследований данного препарата приближался к объему исследований оригинального. Были представлены результаты сравнительных исследований физико-химических и биологических свойств, доклинической оценки первичной фармакодинамики (ФД), токсичности и результаты сравнительных клинических исследований Omnitrope и оригинального препарата Genotropin. Представленные данные вполне обоснованно позволили сделать FDA заключение о безопасности и эффективности препарата, но было указано, что препарат Omnitrope не является терапевтически эквивалентным оригинальному препарату Genotropin.

Учитывая, что объем исследований биотехнологических препаратов по укороченной схеме превышает объем исследований, необходимых для регистрации generic, неоригинальные биотехнологические препараты в США тогда и получили название follow on.

На основании раздела 505(b)(2) FFDCA в FDA были зарегистрированы, кроме Omnitrope, следующие препараты: рекомбинантный глюкагон для инъекций (Glucagon), рекомбинантная гиалуронидаза (Hyalenex), рекомбинантный лососевый кальцитонин (Fortical) и два препарата гиалуронидазы (Hyalase и Amphadase). При этом были отклонены заявки на регистрацию конъюгированных препаратов на основе эстрогенов мочи кобыл на основании того, что не все эстрогены, входящие в состав препарата, были охарактеризованы по физико-химическим и биологическим свойствам [1].

Нормативные требования для разработки и регистрации био-подобных препаратов в США

Опыт регистрации и клинического применения препаратов follow on в США и опыт регистрации первых био-подобных препаратов в ЕС привели к необходимости пересмотра нормативных документов в США, касающихся разработки и лицензирования неоригинальных биотерапевтических препаратов. 23 марта 2010 г. президент США Б. Обама подписал закон о защите пациентов и доступной медицинской помощи (Patient Protection and Affordable Care Act, PPACA), в рамках которого был подготовлен закон о биологических инновационных препаратах и ценовой конкуренции (Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009, BPCIA)⁵. Затем в BPCIA были включены дополнительные разделы, регламентирующие сокращенную программу разработки био-подобных препаратов (раздел 351(a) PHSA). В США очень долго проходили подготовка и широкое обсуждение документов, регламентирующих разработку и регистрацию био-подобных препаратов. Окончательная редакция трех ключевых документов была утверждена только в 2015 г.

В BPCIA дано следующее определение био-подобного препарата: «Препарат, который имеет сходство с референтным, несмотря на незначительные различия параметров, не связанных с клиническими эффектами, при отсутствии клинически значимых различий между разрабатываемым био-подобным и референтным препаратами по показателям чистоты, специфической активности и безопасности»⁶.

⁵ Notice 2011-35, Request for Comments on Funding of Patient-Centered Outcomes Research Through Fees Payable by Issuers of Health Insurance Policies and Self-Insured Health Plan Sponsors. Affordable Care Act Legal Guidance — Notices, Revenue Procedures and Revenue Rulings. <https://www.irs.gov/pub/irs-drop/n-11-35.pdf>

Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009; Proposed Recommendations for a User Fee Program for Biosimilar and Interchangeable Biological Product Applications for Fiscal Years 2013 Through 2017; Notice of Public Meeting; Request for Comments. FDA; 2011. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2011-12-07/pdf/2011-31499.pdf>

⁶ Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product. Guidance for Industry. FDA; 2016. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM397017.pdf>

Для реализации закона BPCIA в FDA была создана рабочая группа, ответственная за подготовку соответствующих нормативных документов и регистрацию биоподобных препаратов согласно разделу 351(k). Позже в рамках FDA был учрежден Комитет по биоподобным препаратам (Biosimilar Implementation Committee, BIC). В период с 2010 по 2015 г. FDA было подготовлено несколько документов, касающихся вопросов разработки и регистрации биоподобных препаратов в США, среди которых следует выделить следующие⁷:

- Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product, December 2016;
- Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product, April 2015;
- Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a Reference Product, April 2015;
- Formal Meetings between the FDA and Biosimilar Biological Product Sponsors or Applicants, November 2015. Procedural;
- Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations, September 2014;
- Reference Product Exclusivity Biological Products Filed Under Section 351(a) of the PHS Act, August 2014.

В целом рекомендации для изучения и регистрации биоподобных препаратов, принятые в США, не имеют принципиальных отличий от рекомендаций, принятых ЕМА. Однако в силу сложившейся национальной практики в США по некоторым аспектам имеются отличия с рекомендациями ЕМА (ВОЗ). В частности, это касается трактовки некоторых терминов, таких как biosimilarity и comparability, а также «сходные» и «высокое сходство».

При внесении изменений в производственный процесс получения биотерапевтического препарата проводится сравнительная оценка препаратов, получаемых одним производителем (так называемая «внутренняя» оценка) до и после внесения изменения в производственный процесс. Данные сравнительные исследования в документах ЕМА, FDA и Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH), регламентирующих проведение сравнительных исследований при внесении изменений в производственный процесс, получили название «сопоставимость» (comparability). В случае разработки биоподобного препарата проводится сравнение препаратов, полученных разными производителями («внешнее» сравнение). Поэтому в ЕМА и ВОЗ после длительной дискуссии было принято решение «внешнее» сравнение называть biosimilarity (биоподобие), так как оно отличается от исследований comparability. Однако в документах FDA для характеристики как «внутреннего» сравнения, так и «внешнего» сравнения используют один термин comparability (сопоставимость). В FDA использование одного термина для различных сравнительных исследований аргументируют тем, что подход для изучения и разработки биоподобных препаратов был разработан на основе подхода «внутрен-

ней» сопоставимости (ICH Q5E). Данный документ впервые был разработан именно FDA в 1996 г., и только в 2004 г. ICH было отредактировано и утверждено Руководство ICH Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process Q5E.

С целью гармонизации применения терминов был проведен ряд консультаций между экспертами FDA и ЕМА. На заседании Европейской ассоциации производителей непатентованных лекарственных препаратов (European Generic Medicines Association (EGA)) в 2010 г. было декларировано, что ЕМА не ограничивает применение термина «сопоставимость» только для характеристики «внутреннего» сравнения, но и используют данный термин для характеристики сравнения биоподобного и оригинального (референтного) препаратов.

Особенности разработки и оценки качества биоподобных препаратов в США

Основные принципиальные положения доказательства сходства биоподобного и оригинального препаратов по показателям качества, эффективности и безопасности в рекомендациях FDA для разработки биоподобных препаратов соответствуют подходам ЕМА/ВОЗ⁸. Но нормативные документы FDA содержат ряд дополнений процедурного характера и рекомендации более подробной оценки сходства физико-химических и биологических свойств биоподобного и оригинального (референтного) препаратов в сравнении с рекомендациями ВОЗ/ЕМА. Это в первую очередь касается следующих аспектов разработки биоподобных препаратов:

- рекомендуется, чтобы разработчик (спонсор) очень подробно обсудил всю программу разработки биоподобного препарата с экспертами FDA до начала разработки биоподобного препарата;
- в качестве референтного препарата может быть использован препарат, зарегистрированный в FDA. В дополнение к референтному препарату (зарегистрированному в FDA), чтобы избежать ненужного дублирования исследований на животных и снижения объема сравнительных клинических исследований, может быть использован препарат, не зарегистрированный в США. Для этого необходимо привести не только результаты сравнительных исследований этого препарата с референтным препаратом (зарегистрированным в FDA) по показателям качества, но и сравнительную характеристику фармакокинетики (ФК);
- для формирования вывода о сходстве физико-химических и биологических свойств биоподобного и оригинального (референтного) препаратов в документах FDA рекомендуется использование методов «совокупности данных» и «отпечатка пальца», что значительно повышает потенциал выявления любых различий между биоподобным и оригинальным (референтным) препаратами. Данный подход обеспечивает более высокий уровень научного обоснования сходства и позволяет проводить более селективные и целенаправленные доклинические (*in vivo*) и/или клинические исследования;

⁷ Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product. Guidance for Industry. FDA; 2016.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM397017.pdf>

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf>

<http://wsqms.com/newsletter/files/25/15085fml.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411418.htm>

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM407844.pdf>

⁸ Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev 1). EMA; 2014.

Annex 2. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). WHO Technical Report Series No. 977; 2013.

Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Guidance for Industry. FDA; 2015.

- в процессе сравнительных исследований физико-химических и биологических свойств биоподобного и оригинального препаратов может быть установлена «остаточная неопределенность», т.е. результаты сравнительной оценки показателя, которые не позволяют с высоким уровнем достоверности сделать заключение о сходстве/различии сравниваемых показателей или сделать заключение о клинической значимости установленных различий. Поэтому объем и программа (дизайн) доклинических и клинических исследований определяются с учетом характеристики «остаточной неопределенности».

Для сравнительной оценки биоподобного и оригинального препаратов по атрибутам качества рекомендуется подход, получивший название «отпечаток пальца» (рис. 1)⁹. Согласно данному подходу необходимо продемонстрировать (оценить) сходство биоподобного и референтного препаратов по всем параметрам (первичная структура и структуры высшего порядка, примеси, посттрансляционные модификации, биологическая активность и др.), составляющим профиль качества конкретного биотерапевтического препарата. Данный подход дополняется методом «совокупности данных», рекомендуемым использование нескольких высокочувствительных,

в том числе и ортогональных (основанных на разных принципах оценки показателя), аналитических методов для параметра качества.

Рекомендованные для разработки и регистрации биоподобных препаратов в FDA подходы («совокупность данных», «отпечаток пальца», оценка «остаточной неопределенности» и др.) не противоречат, а, наоборот, дополняют принципы, разработанные EMA для оценки качества биоподобных препаратов.

После того как выполнены все сравнительные исследования первого этапа (оценка качества), на основании результатов данного исследования формируется заключение о степени сходства физико-химических и биологических свойств биоподобного и оригинального препаратов. Согласно руководству FDA (Clinical pharmacology data to support a demonstration of biosimilarity to a reference product) возможны следующие выводы о степени сходства биоподобного и оригинального (референтного) препаратов:

- недостаточное аналитическое сходство (insufficient analytical similarity) — в процессе сравнительных исследований выявлены значительные различия, которые не позволяют сделать заключение о сходстве биоподобного и референтного

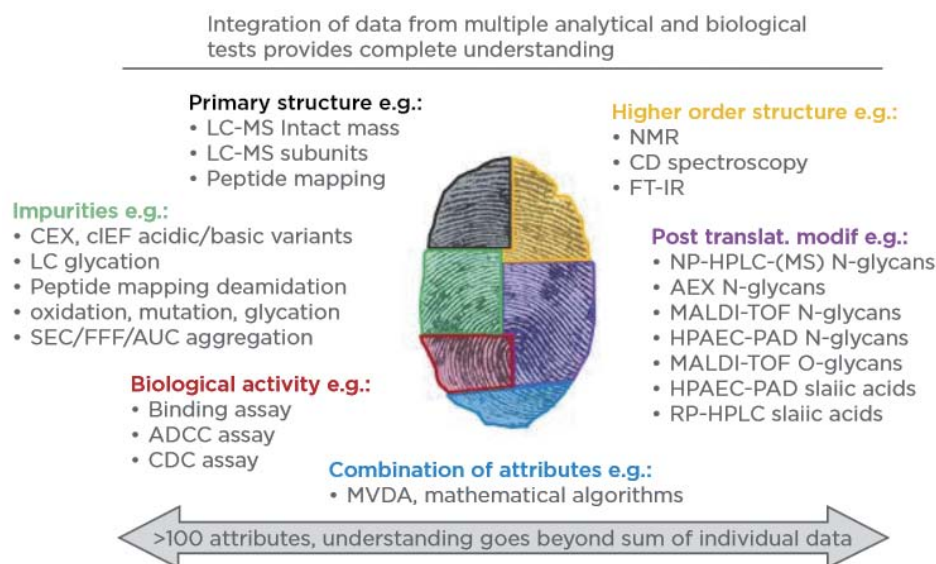


Рис. 1. Схема метода «отпечаток пальца» для демонстрации сходства биоподобного и оригинального препаратов¹⁰. ADCC — антителозависимая клеточная цитотоксичность; AEX — анионный обмен; AUC — аналитическое ультрацентрифугирование; CD — круговой дихроизм; CDC — комплемент-зависимая цитотоксичность; CEX — катионный обмен; cIEF — капиллярное изоэлектрическое фокусирование; FFF — проточное фракционирование в силовом поле; FT-IR — инфракрасная спектроскопия с Фурье-преобразованием; HPAEC-PAD — высокоэффективная анионообменная хроматография с импульсным амперометрическим детектированием; LC — жидкостная хроматография; LC-MS — жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием; MALDI-TOF — времяпролетная масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией; MVDA — многопараметровый анализ данных; NMR — ядерный магнитный резонанс; NP-HPLC-(MS) — нормально-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием; RP-HPLC — обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография; SEC — эксклюзионная хроматография.

Fig. 1. Scheme of the «fingerprint» test method for demonstration of comparability between biosimilar and innovator products. ADCC — antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; AEX — anion exchange; AUC — analytical ultracentrifugation; CD — circular dichroism; CDC — complement dependent cytotoxicity; CEX — cation exchange; cIEF — capillary isoelectric focusing; FFF — field flow fractionation; FT-IR — fourier transform-infrared; HPAEC-PAD — high performance anion exchange chromatography-pulsed amperometric detection; LC — liquid chromatography; LC-MS — liquid chromatography-mass spectrometry; MALDI-TOF — matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight; MVDA — multivariate data analysis; NMR — nuclear magnetic resonance; NP-HPLC-(MS) — normal phase-high performance liquid chromatography-(mass spectrometry); RP-HPLC — reverse phase-high performance liquid chromatography; SEC — size-exclusion chromatography.

⁹ Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a Reference Product. Guidance for Industry. FDA; 2015.

¹⁰ Biosimilars in hematology: increasing choice, expanding access. Summary of Presentations from the Sandoz Biopharmaceuticals-Sponsored Educational Session, which was part of the «Updates-in-Hematology» Programme, held at the 19th EHA Congress, Milan, Italy, on 11th June 2014. <https://emj.europeanmedical-group.com/wp-content/uploads/sites/2/2018/02/Biosimilars-in-Hematology-Increasing-Choice-Expanding-Access.pdf>

препаратов. Поэтому необходимо внести соответствующие изменения в производственный процесс или разрабатывать далее препарат в качестве оригинального;

- аналитическое сходство с остаточной неопределенностью (analytical similarity with residual uncertainty) — продемонстрировано сходство биоподобного и референтного препаратов и выявлены некоторые различия между препаратами. Для характеристики выявленных различий необходимо проведение дополнительных исследований. Например, если выявлено различие в профиле гликозилирования сравниваемых препаратов, то рекомендуется проведение сравнительных ФК- и ФД-исследований для оценки влияния различий гликозилирования на ФК и ФД свойства препарата;

- ориентировочное аналитическое сходство (tentative analytical similarity) — продемонстрировано высокое сходство по атрибутам качества биоподобного и оригинального (референтного) препаратов, но для характеристики остаточной неопределенности требуется проведение выборочных целенаправленных (targeted and selective) доклинических или клинических исследований для характеристики выявленных неопределенностей;

- высокое аналитическое сходство, установленное на основе подхода «отпечатка пальца» (fingerprint-like analytical similarity) — результаты сравнительных исследований с высоким уровнем достоверности свидетельствуют о сходстве атрибутов качества биоподобного и референтного препаратов. Это позволяет на следующем этапе разработки проводить выборочные направленные (targeted and selective) доклинические или клинические исследования.

Промежуточный вывод о степени сходства физико-химических и биологических свойств биоподобного и референтного препаратов позволяет учитывать особенности биоподобного препарата при составлении программы целенаправленных исследований на этапах доклинических и клинических исследований.

На этапе доклинических исследований FDA рекомендует проведение сравнительных исследований с использованием релевантных видов животных, программа исследования которых должна быть составлена с учетом результатов сравнительной оценки физико-химических и биологических свойств биоподобного и референтных препаратов. Однако в некоторых ситуациях (например, при отсутствии релевантных видов животных) доклинические исследования токсичности могут быть проведены до начала клинических исследований с использованием нерелевантных видов животных для оценки токсичности препарата. При необходимости могут быть проведены несравнительные исследования ФК, ФД и токсичности при однократном введении биоподобного препарата.

Доклинические исследования биоподобных препаратов должны быть выполнены с учетом рекомендаций ICH S6(R1) и GLP. Результаты оценки иммуногенности, полученные на животных, сложно экстраполировать на человека. Но антитела к препарату оказывают существенное влияние на фармакокинетические и фармакодинамические свойства биотерапевтических препаратов. Поэтому FDA рекомендует при проведении исследований на животных контролировать выработку антител к препарату, что необходимо для объективной характеристики ФК- и ФД-свойств препарата.

Следует отметить, что оценка сходства двух препаратов проводится не только для регистрации новой версии неоори-

гинального препарата или при внесении изменений в производственный процесс, но и при присвоении статуса орфанного новому оригинальному препарату, при наличии уже оригинального препарата, имеющего статус орфанного. Причем понятие сходство/подобие (biosimilarity) впервые начали применять при регистрации орфанных препаратов именно в США. В частности, в США был зарегистрирован в качестве орфанного препарата Avonex (интерферон α -1a). Для того чтобы присвоить статус орфанного препарату Rebif, разработчикам необходимо было продемонстрировать, что его качество, эффективность и безопасность не ниже или даже выше зарегистрированного орфанного препарата Avonex. Была подана заявка в FDA о признании сходства (biosimilarity) препарата Rebif с Avonex. В процессе экспертизы было установлено, что между молекулами действующего вещества имеются различия. Но было продемонстрировано терапевтическое превосходство препарата Rebif, вероятно, обусловленное физико-химическими свойствами молекулы действующего вещества, профилем примесей, особенностями формулирования, путями введения и др. Данные выводы были сделаны на основании проведенных сравнительных клинических исследований¹¹. Это один из редких случаев, когда превосходство одного препарата над другим установлено не на основании его более высокой безопасности, а на его эффективности.

Вопросы экстраполяции

Высокое сходство физико-химических и биологических свойств, эффективности и безопасности биоподобного и оригинального препаратов, продемонстрированное в одном исследовании на ограниченной популяции добровольцев, позволяет экстраполировать результаты оценки эффективности и безопасности для одного показания к применению препарата на другие, утвержденные для оригинального препарата. Экстраполяция возможна при соответствующем научном обосновании. Основным условием, которое позволяет экстраполировать результаты исследования по одному показанию на другие, является наличие единого механизма действия препарата при разных патологических процессах, обусловленных взаимодействием с одним и тем же рецептором/лигандом при разных заболеваниях. В случае если препарат взаимодействует с разными рецепторами при разных заболеваниях или действующее вещество препарата имеет не один, а несколько активных центров, то может потребоваться проведение дополнительных исследований для обоснования экстраполяции на другие показания.

В процессе регистрации первых биоподобных препаратов (соматотропин, эритропоэтин и филграстим) различными национальными регуляторными органами практически не было проблем с экстраполяцией, так как механизм действия данных препаратов при всех заболеваниях и в норме обусловлен взаимодействием с одним рецептором. Острая дискуссия по проблеме экстраполяции развернулась, когда началась регистрация препаратов на основе моноклональных антител. Первый биоподобный препарат на основе моноклональных антител CT-P13 (инфликсимаб) был разработан и производится в Южной Корее компанией Celltrion, зарегистрирован в EMA под двумя торговыми названиями Remsima® (Celltrion) и Inflecta® (Hospira), и в FDA (Inflecta® (Hospira)) с показаниями для лечения ревматоидного артрита (РА), анкилозирующего спондилоартрита, псориаза, псориазического артрита, болезни Крона

¹¹ Memorandum. Comparative Study of Rebif to Avonex and Orphan Exclusivity. FDA; 2002.

<https://web.archive.org/web/20170119061110/http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm094510.pdf>

и язвенного колита у взрослых и детей. Препарат был лицензирован на основе демонстрации эквивалентности фармакокинетики (СТ-P13 и референтного препарата) в популяциях больных анкилозирующим спондилоартритом и РА и демонстрации сходства эффективности и безопасности у больных с ревматоидным артритом¹².

Препараты моноклональных антител, в сравнении с другими группами генно-инженерных биотерапевтических препаратов, имеют высокую молекулярную массу, что повышает риск проявления иммуногенности; появление нейтрализующих антител сопровождается снижением их эффективности. Проблемы иммуногенности препаратов моноклональных антител анти-TNF (антитела, связывающие фактор некроза опухоли) особенно актуальны при лечении детей, что обусловлено более длительным курсом их лечения.

Считается, что при ревматоидном артрите инфликсимаб преимущественно вызывает нейтрализацию растворимого и трансмембранного ФНО (фактор некроза опухоли), а при воспалительных заболеваниях (например, болезнь Крона) эффективность инфликсимаба обусловлена инициацией апоптоза и антителозависимой цитотоксичностью (ADCC). В процессе сравнительных исследований СТ-P13 и оригинального препарата между ними были выявлены различия по уровню афукозилирования, которое опосредует ADCC препаратов моноклональных антител. При этом в сравнительных исследованиях *in vitro* были выявлены различия ADCC между СТ-P13 и оригинальным препаратом. Учитывая, что клинические сравнительные исследования СТ-P13 были проведены при лечении больных РА, эксперты Министерства здравоохранения Канады посчитали, что экстраполяция результатов изучения эффективности и безопасности, полученных при лечении аутоиммунного заболевания (РА), на показания для лечения воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит и болезнь

Крона) у взрослых и особенно детей необоснованна. Препарат СТ-P13 был зарегистрирован в Канаде с показаниями для лечения только аутоиммунных заболеваний в дозе 3 мг/кг (в ЕМА до 10 мг/кг), а спонсорам было рекомендовано проведение дополнительных исследований [3].

Следует отметить, что свое осторожное отношение к экстраполяции активно высказывали многие ассоциации врачей, в первую очередь специалисты по детским болезням [4–6]. Поэтому при лицензировании следующих биоподобных препаратов к вопросам экстраполяции стали относиться более внимательно. При регистрации следующих препаратов из группы анти-ФНО (адалимумаб и инфликсимаб) в FDA не все показания, утвержденные для оригинальных препаратов, были утверждены (экстраполированы) для биоподобных препаратов (табл. 1).

Международное непатентованное наименование (МНН) биоподобного препарата

При регистрации препарата ему присваивается МНН — уникальное наименование действующего вещества лекарственного средства. В большинстве стран МНН регистрируемым препаратам присваивает Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для лекарственных средств (WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations). Однако в некоторых странах (США, Великобритания, Япония) имеются собственные системы присвоения наименования действующего вещества лекарственному средству. В частности, в США лекарственным средствам присваивается непатентованное наименование (Nonproprietary Naming, NN) на основе национальной системы присвоения непатентованного наименования (United States Adopted Name — USAN)). Для большинства препаратов NN, присвоенные в США, и МНН, присвоенные ВОЗ

¹² Assessment report. Inflectra (EMA/CHMP/589422/2013). EMA; 2013.

Таблица 1. Показания к применению оригинального и биоподобных препаратов анти-ФНО, которые были утверждены при регистрации препаратов в FDA

Table 1. Indications for use of innovator and biosimilar anti-TNF products that were approved during authorisation of the products by FDA

Препараты	Ревматоидный артрит	Ювенильный идиопатический артрит	Псориатический и бляшечный артрит	Анкилозирующий спондилит	Болезнь Крона		Язвенный колит		Гнойный гидраденит	Увеит
					взрослые	дети	взрослые	дети		
Адалимумаб (оригинальный препарат Humira)										
Humira (adalimumab)	+	+	+	+	+	+	+	п.о.	+	+
Amjevita (adalimumab-atto)	+	+	+	+	+	-	+	п.о.	-	-
Cyltezo (adalimumab-adbm)	+	+	+	+	+	-	+	п.о.	-	-
Инфликсимаб (оригинальный препарат Remicade)										
Remicade (infliximab)	+	п.о.	+	+	+	+	+	+	п.о.	п.о.
Inflecta (infliximab dyyb)	+	п.о.	+	+	+	+	+	+	п.о.	п.о.
Renflexis (infliximab-abda)	+	п.о.	+	+	+	+	+	-	п.о.	п.о.
Ixifi (infliximab-qbtx)	+	п.о.	+	+	+	+	+	-	п.о.	п.о.

Примечание. «+» — утвержденные показания, «-» — неутвержденные показания, «п. о.» — показание для препарата отсутствует.

соответствующим препаратам, совпадают, различия встречаются в единичных случаях. ВОЗ для присвоения МНН препаратам на основе моноклональных антител рекомендует использовать подходы, прописанные в USAN.

По вопросу присвоения МНН биоподобным препаратам в ЕМА была обоснована позиция, что МНН биоподобного препарата должно соответствовать МНН оригинального (референтного) препарата. Данный подход поддерживается национальными регуляторными органами многих стран, различными международными организациями и ассоциациями, так как это позволяет смягчить проблемы взаимозаменяемости биоподобного и оригинального препаратов и стимулировать продвижение биоподобных препаратов на рынке.

Учитывая, что при разработке биоподобного препарата невозможно получить идентичную «копию» оригинального препарата, и учитывая сложность структуры молекул биотерапевтических препаратов, ряд национальных регуляторных органов и в первую очередь ВОЗ считают, что присвоение биоподобному препарату МНН, единого с оригинальным препаратом, недопустимо. Единый МНН для биоподобного и оригинального препаратов создает путаницу (учитывая, что они различаются по некоторым параметрам) и, самое главное, не позволяет обеспечить объективный мониторинг безопасности биоподобного препарата¹³.

Позиция ВОЗ основывается на том, что фармаконадзор эффективен только в том случае, если все биотерапевтические препараты одной группы можно легко идентифицировать и отличить друг от друга, чтобы точно отслеживать частоту развития и тяжесть побочных реакций (ПР) на конкретные препараты. В настоящее время активный и пассивный мониторинг побочных реакций при фармаконадзоре основан на учете МНН препарата. Если препарат имеет какие-либо отличия от референтного препарата, но то же самое МНН, это может привести к ложным сигналам безопасности для препаратов, имеющих один МНН. В частности, в США и некоторых других странах в течение длительного времени к химическим препаратам относились препараты, белковая молекула которых содержала менее чем 100 аминокислот (гепарины, кальцитонин), и их неоригинальные препараты регистрировались как дженерики. При анализе данных мониторинга безопасности в базе MedWatch (FDA) препаратов эноксапарина было установлено, что более часто ПР развиваются при применении дженериков гепарина, чем оригинальных препаратов [7].

Присвоение биоподобному препарату МНН, отличающегося от наименования оригинального препарата, позволит врачам иметь больше информации при назначении биоподобных препаратов. Исследование среди практикующих терапевтов показало, что более 75 % специалистов, назначающих препараты, считают, что препараты с одним МНН структурно идентичны. Кроме того, 70 % опрошенных специалистов считают, что все препараты с одним МНН имеют одни и те же параметры эффективности и безопасности, что не всегда соответствует действительности [8].

Кроме того, при лицензировании препаратов на основе сложных молекул (например, моноклональных антител) в регуляторных органах развитых стран (FDA, ЕМА) очень часто для

биоподобного препарата не утверждаются (экстраполируются) все показания к применению, указанные для соответствующих оригинальных препаратов.

Позиция ВОЗ была поддержана (например, США, Японией). В США биоподобным препаратам присваивается NN оригинального препарата, к которому добавляется суффикс из четырех букв. В частности, биоподобному препарату Zarxio® FDA было присвоено NN — Filgrastim-sndz, которое составлено из NN референтного препарата (Filgrastim) с добавлением суффикса sndz, являющегося аббревиатурой названия компании Sandoz производителя препарата. Аналогично биоподобному препарату Inflectra был присвоен NN — infliximab-dyyb, а Renflexis — infliximab-abda. В Японии биоподобным препаратам присваивается NN референтного препарата с обязательным добавлением BS (biosimilars product) и цифры (1, 2 или 3), которые показывают порядковый номер лицензированного биоподобного препарата (например, Filgrastim BS 1, Filgrastim BS 2, Filgrastim BS 3 или Insulin glargine BS 1 и Insulin glargine BS 2)¹⁴.

Основная информация о биологических, в том числе и биотерапевтических препаратах, зарегистрированных в FDA, представлена в документе, который получил название «Пурпурная книга» (Purple Book)¹⁵. В документе, кроме названия, указано происхождение препарата (оригинальный или биоподобный), его эксклюзивность, взаимозаменяемость и др. В настоящее время в FDA зарегистрировано 9 биоподобных препаратов (табл. 2).

Взаимозаменяемость

Согласно международным и национальным рекомендациям оригинальный препарат может быть взаимозаменяемым с биоподобным при демонстрации их терапевтической эквивалентности.

В заявке на регистрацию биоподобного препарата в FDA (согласно разделу 351(k)) может быть указана оценка взаимозаменяемости препарата. Заявление для оценки взаимозаменяемости может быть подано и отдельно, после регистрации биоподобного препарата. При этом регистрация биоподобного препарата не является автоматическим признанием его взаимозаменяемости. Если продемонстрирован самый высокий уровень сходства/сопоставимости, то такой препарат получает статус «взаимозаменяемый».

В документах FDA, касающихся вопросов качества биоподобных препаратов, указано, что на основании результатов сравнительных исследований по атрибутам качества можно выделить 4 степени сходства биоподобного и оригинального препаратов: нет сходства, имеется сходство, высокое сходство и очень высокое сходство (как отпечатки пальцев). Если продемонстрировано самое высокое сходство между биоподобным и референтным препаратами, то такому биоподобному препарату присваивается статус «взаимозаменяемый». Хотя само понятие «взаимозаменяемость» еще четко не определено в документах FDA. Предполагается (раздел 351(1)(3) PHS), что биоподобный препарат может быть признан взаимозаменяемым при соблюдении трех условий:

- продемонстрировано высокое сходство (biosimilarity) с оригинальным (референтным) препаратом;

¹³ 55th Consultation on International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances. Geneva, 16–18 October 2012. Executive summary. WHO; 2013.

¹⁴ Nonproprietary Naming of Biological Products. Guidance for Industry. FDA; 2017.

Guideline for the Quality, Safety, and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics (PFSB/ELD Notification No. 0304007). Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; 2009. <https://www.pmda.go.jp/files/000153851.pdf>

¹⁵ Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411418.htm>

Таблица 2. Биоподобные препараты, зарегистрированные в США
Table 2. Biosimilar products authorised in the USA

Торговое название	МНН	Дата регистрации	Производитель
Zarxio	filgrastim-sndz	03/06/15	Sandoz
Erelzi	etanercept-szsz	08/30/16	Sandoz
Inflectra	infliximab-dyyb	04/05/16	Celltrion
Renflexis	infliximab-abda	04/21/17	Samsung bioepsis CO LTD
Ixifi	infliximab-qbtz	12/13/17	Pfizer INC
Cyltezo	adalimumab-adbm	08/25/17	Boehringer ingelheim
Amjevita	adalimumab-atto	09/23/16	Amgen INC
Mvasi	bevacizumab-awwb	09/14/17	Amgen INC
Ogivri	trastuzumab-dkst	12/01/17	Mylan GMBH

- показана та же эффективность, что и у оригинального (референтного) препарата;

- риск при применении биоподобного препарата с точки зрения безопасности или снижения эффективности не выше, чем риск применения оригинального (референтного) препарата.

Согласно нормативным документам FDA, теоретически в процессе сравнительных исследований биоподобного и оригинального препаратов (с целью регистрации биоподобного) можно продемонстрировать высокое сходство препаратов и их терапевтическую эквивалентность. США — единственная страна мира, которая подготовила документ для производителей, в котором описаны рекомендации для составления программы исследований (дизайна) и дополнительные исследования, необходимые для обоснования возможности взаимозаменяемости биоподобного препарата с оригинальным (Considerations in Demonstrating Interchangeability with a Reference Product Guidance for Industry)¹⁶. Следует отметить, что документ не является обязательным для исполнения, а носит рекомендательный характер.

Процедурные вопросы

Еще одна сторона различия подходов при регистрации биоподобных препаратов в FDA связана с тем, что процедура принятия решения о лицензировании препарата в FDA отличается от процедуры в других национальных регуляторных органах, например EMA. Регистрацией лекарственных средств в EMA занимается Комитет по лекарственным средствам для применения у человека (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP). В составе CHMP организованы подразделения, которые называются Рабочими группами (Working parties) или Временными рабочими группами. В составе CHMP создана Рабочая группа по биологическим препаратам (Biologics Working Party, BWP), которая представляет свои рекомендации по всем вопросам, прямо или косвенно связанным с качеством и безопасностью биологических и биотехнологических препаратов. В задачи BWP входит оказание поддержки CHMP при рассмотрении регистрационных досье. Отчет, предоставляемый BWP по каждой заявке на лицензирование биологических/биотехнологических препаратов, содержит рекомендацию, можно или нет регистрировать данный препарат, аргументированный перечень спорных моментов, вопросов к заявителю и пред-

ложений по улучшению ситуации. Кроме того, BWP совместно с другими группами занимается подготовкой руководств, обеспечивает общение с заинтересованными сторонами (ассоциациями фармацевтических компаний, организациями специалистов здравоохранения и пациентов и т.д.), отвечает за международное сотрудничество по вопросам качества и безопасности биологических и биотехнологических ЛС, организует специализированные тренинги и семинары и др.

Окончательное решение о выдаче лицензии на биологические и биотехнологические препараты принимает CHMP EMA. Комитет CHMP представлен в основном экспертами, из которых назначают докладчика и содокладчика, которые должны представить характеристику препарата (научное обсуждение). Остальные члены CHMP могут задавать вопросы для рассмотрения. Принятие решения о регистрации препарата осуществляется на основе голосования. С юридической точки зрения разработка и лицензирование биоподобных препаратов в EMA представляет собой процедуру, которая отличается от обычного пути регистрации оригинальных препаратов.

BWP состоит из экспертов, выбранных из общего списка экспертов EMEA (по одному человеку из каждой страны-участницы). Работа BWP на каждый календарный год регламентируется планом, который содержит также даты проведения заседаний (11 заседаний в год). И хотя биоподобные препараты входят в сферу ответственности BWP, в EMEA была создана отдельная временная рабочая группа по биоподобным препаратам (Similar Biological (Biosimilar) Medicinal Products Working Party (BMWP)). Основной целью формирования группы было предоставление комитету рекомендации по доклиническим и клиническим вопросам, прямо или косвенно связанным с биоподобными препаратами.

В состав BMWP входят 8 экспертов, из них 2 представляют рабочую группу по эффективности (Efficacy Working party — EWP) и 2 — рабочую группу по безопасности (Safety Working party — SWP). BMWP работает в соответствии со своей программой, утверждаемой комитетом ежегодно, и проводит заседания 3 раза в год. В задачи BMWP входит подготовка, рецензирование и обновление руководств для того, чтобы удостовериться, что вопросы разработки и изучения биоподобных препаратов освещены в них полноценно; предоставление научных рекомендаций комитету и рабочим группам по вопросам, связанным с биоподобными препара-

¹⁶ Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product. Guidance for Industry. Draft Guidance. FDA; 2017.

тами; обсуждение вопросов с международными организациями и заинтересованными сторонами; организация тренингов и семинаров.

В США в структуре FDA имеются два отдельных комитета: Центр по оценке и исследованиям лекарственных средств (Center for Drug Evaluation and Research (CDER)) и Центр по оценке и исследованиям биологических лекарственных средств (Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)), причем последний является регуляторным органом для биологических лекарственных средств.

CDER действует на основании федерального закона о пищевых продуктах и лекарственных средствах (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act) (1938), описывающего и подачу заявки на получение разрешения на маркетинг (New Drug Application, NDA). Деятельность CBER регламентируется законом об общественном здравоохранении (Public Health Service Act).

В FDA решение о выдаче лицензии на биологический препарат (BLA) принимают члены нескольких комитетов, которые представлены в основном специалистами-терапевтами. Поэтому принятие решения происходит на основе анализа совокупности данных, которые подготовили терапевты различных специальностей. При этом юридически в США биоподобный препарат рассматривается как новый препарат. В частности, это отражается и в том, что NN на биоподобный препарат отличается от NN референтного препарата, в то время как в ЕС биоподобный и референтный препараты имеют одно МНН.

Заключение

Нормативно-правовая база, регламентирующая разработку, оценку качества, эффективности и безопасности, лицензирования и применения биоподобных препаратов в США, гармонизирована с основными рекомендациями ЕМА и ВОЗ. При этом ряд рекомендаций, касающихся вопросов оценки качества, подготовки программ доклинических и клинических исследований и др., описаны более подробно, чем в рекомендациях ЕМА (ВОЗ). По ряду проблем, таких как присвоение МНН, FDA поддержало рекомендации ВОЗ, а не ЕМА, данные различия обусловлены сложившейся национальной практикой в FDA.

В настоящее время неуклонно увеличивается количество неоригинальных биотерапевтических препаратов. В нашей стране и странах — членах ЕАЭС идет работа по подготовке нормативной базы, регламентирующей разработку и регистрацию современных препаратов, в том числе и биоподобных. Нормативная база, опыт разработки и регистрации биоподобных препаратов в США могут быть использованы для подготовки соответствующих отечественных документов.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgments. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Информация об отсутствии конфликта интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Литература/References

1. Dudzinski DM, Kesselheim AS. Scientific and legal viability of follow-on protein drugs. *N Engl J Med.* 2008;358(8):843–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMh0706973>
2. Carver KH, Elikan J, Lietzan E. An unofficial legislative history of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. *Food Drug Law J.* 2010;65(4):671–818.
3. Scott BJ, Klein AV, Wang J. Biosimilar monoclonal antibodies: A Canadian regulatory perspective on the assessment of clinically relevant differences and indication extrapolation. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(S3):S123–32. <https://doi.org/10.1002/jcph.339>
4. Fonseca JE, Gonçalves J, Araújo F, Cordeiro I, Teixeira F, Canhão H, et al. The Portuguese Society of Rheumatology position paper on the use of biosimilars. *Acta Reumatol. Port.* 2014;39(1):60–71.
5. Fiorino G, Girolomoni G, Lapadula G, Orlando A, Danese S, Olivieri I. The use of biosimilars in immune-mediated disease: A joint Italian Society of Rheumatology (SIR), Italian Society of Dermatology (SIDeMaST), and Italian Group of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) position paper. *Autoimmun Rev.* 2014;13(7):751–5. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.02.004>
6. Argüelles-Arias F, Barreiro-de-Acosta M, Carballo F, Hinojosa J, Tejerina T. Joint position statement by «Sociedad Española de Patología Digestiva» (Spanish Society of Gastroenterology) and «Sociedad Española de Farmacología» (Spanish Society of Pharmacology) on biosimilar therapy for inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105(1):37–43.
7. Grampp G, Bonafede M, Felix T, Li E, Malecki M, Sprafka JM. Active and passive surveillance of enoxaparin generics: A case study relevant to biosimilars. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(3):349–60. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1001364>
8. Camacho LH, Frost CP, Abella E, Morrow PK, Whittaker S. Biosimilars 101: considerations for U.S. oncologists in clinical practice. *Cancer Med.* 2014;3(4):889–99. <https://doi.org/10.1002/cam4.258>

Об авторах

Солдатов Александр Алексеевич, д-р мед. наук, главный эксперт управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6624-2692>

Авдеева Жанна Ильдаровна, д-р мед. наук, профессор, главный эксперт управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9377-1378>

Бондарев Владимир Петрович, д-р мед. наук, профессор, директор Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6472-6386>

Мосягин Вячеслав Дмитриевич, д-р мед. наук, профессор, начальник управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0269-8337>

Поступила 15.10.2018

После доработки 07.02.2019

Принята к публикации 14.02.2019

Authors

Aleksandr A. Soldatov, Doctor of Medical Sciences, Chief Expert of the Division for Expert Evaluation of Allergenes, Cytokines and other Immunomodulators of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6624-2692>

Zhanna I. Avdeeva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Expert of the Division for Expert Evaluation of Allergenes, Cytokines and other Immunomodulators of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9377-1378>

Vladimir P. Bondarev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6472-6386>

Vyacheslav D. Mosyagin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Division for Expert Evaluation of Allergenes, Cytokines and other Immunomodulators of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0269-8337>

Received 15 October 2018

Revised 7 February 2019

Accepted 14 February 2019