

Безопасность биологических препаратов. Сообщение 2. Проблемы безопасности биоподобных препаратов

А. А. Солдатов, Ж. И. Авдеева, Ю. В. Олефир, В. А. Меркулов, В. П. Бондарев

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия*

Поступила 29.01.2016. Принята к публикации 22.04.2016.

Применение сокращенной схемы исследований на доклиническом и клиническом этапах исследования препаратов из группы «biosimilars» (биоподобный, биоаналоговый) требует повышенного внимания к вопросам безопасности их применения. В процессе регистрации в 2013–2015 гг. биоподобных препаратов в странах с развитой регуляторной системой и фармаконадзором (США, Канада и страны ЕС) наибольшую дискуссию вызвали вопросы экстраполяции результатов исследований биоподобного инфликсимаба (моноклональные антитела, специфичные к ФНО α). ЕМА приняло решение, что результаты изучения эффективности и безопасности инфликсимаба, полученные в популяции взрослых больных ревматоидными заболеваниями, могут быть экстраполированы на показания для лечения воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона и язвенный колит у взрослых и детей). Ряд медицинских ассоциаций, таких как ассоциации врачей гастроэнтерологов и педиатров, считают, что данная экстраполяция не обоснована. Министерство здравоохранения Канады тоже сделало заключение о том, что экстраполяция не обоснована, и не утвердило применение препарата для лечения по показаниям болезней Крона и язвенный колит. Продолжается активная дискуссия по вопросу взаимозаменяемости оригинального препарата биоподобным. Учитывая, что безопасность биоподобного препарата до регистрации изучена не в полном объеме, обычно исследования безопасности продолжают после регистрации еще несколько лет. Если производится замена препаратов, то это не позволяет объективно оценить безопасность биоподобного препарата. Кроме препаратов «biosimilars» в странах с неразвитой регуляторной системой и фармаконадзором в обороте находятся препараты, которые тоже зарегистрированы по сокращенной схеме исследований, но не в полном соответствии с принципами «biosimilarity». Качество данных препаратов не всегда соответствует стандартам, о чем свидетельствуют многочисленные исследования. ВОЗ, обеспокоенная качеством таких препаратов, предлагает назвать их «non-innovators» и выделить в отдельную группу, а спонсорам в течение определенного периода времени предлагается представить доказательства высококого качества данных препаратов.

Ключевые слова: биоподобные препараты; биоаналоговые препараты; препараты «non-innovators»; «biosimilars»; экстраполяция результатов; взаимозаменяемость; препараты моноклональных антител; биоаналоговые инсулины.

Библиографическое описание: Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Бондарев ВП. Безопасность биологических препаратов. Сообщение 2. Проблемы безопасности биоподобных препаратов. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2016; 16 (2): 78–89.

Революционным этапом развития биологических препаратов явилась разработка генно-инженерных методов получения молекул белка с заданными свойствами. Технология рекомбинантной ДНК позволила создать разнообразные биотехнологические препараты, которые широко и эффективно применяются для лечения опухолевых, аутоиммунных, наследственных и других тяжело протекающих и угрожающих жизни заболеваний.

Окончание срока патентной защиты позволяет разрабатывать (воспроизводить) и регистрировать новые версии действующего вещества оригинального препарата. С учетом опыта разработки, регистрации и применения оригинального препарата, могут быть снижены объемы исследований при разработке «воспроизведенного» препарата и упрощена процедура его регистрации. Данный принцип был впервые разработан и научно обоснован для воспроизведенных низкомолекулярных химических препаратов, которые получили название «дженерики». Для признания нового препарата «дженериком» необходимо продемонстрировать эквивалентность (идентичность) молекулы его действующего вещества молекуле референтного (оригинального) препарата и продемонстрировать их биоэквивалентность (или, если необходимо, терапевтическую эквивалентность).

После того как в конце 1990-х и начале 2000-х годов стали подходить к концу сроки патентной защиты первых биотехнологических препаратов (соматотропин, инсулин, эритропоэтин, филграстин, интерфероны и др.), встал вопрос о регистрации новых версий данных препаратов с учетом опыта разработки, производства и применения оригинальных. Биологические/биотехнологические препараты имеют существенные отличия (по молекулярной массе, многомерной структуре и наличию посттрансляционных модификаций молекулы действующего вещества и др.) от химических препаратов (рис. 1). Учитывая это, принципы упрощенной схемы исследований и регистрации для низкомолекулярных химических препаратов «дженериков», не могут гарантировать безопасность и эффективность новых версий оригинальных биологических/биотехнологических препаратов.

Поэтому в начале 2000-х годов Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА), с одобрения ВОЗ, приступило к разработке научных принципов для оценки качества, безопасности и эффективности препаратов, которые являются новой версией оригинальных биологических/биотехнологических препаратов. Учитывая, что в новых производственных условиях невозможно полностью воспроизвести молекулу действующего вещества биотех-

нологического оригинального препарата, для названия новой версии оригинального препарата (после многолетних дискуссий) был выбран термин «biosimilars». В РФ данный термин был переведен как биоподобный, биосимиляр и биоаналоговый.

В 2004–2006 годах ЕМА разработали и опубликовали первые научные принципы доказательства сходства/подобия биоподобного препарата оригинальному (референтному). Разработка документов происходила параллельно с проведением исследований и регистрацией первых биоподобных препаратов. В 2006–2008 годах ЕМА выдали лицензии на 2 препарата соматотропина, 5 — эритропоэтина и 7 — филграстима. При этом было отказано в регистрации препаратов интерферона-β, интерферона-α и трем препаратам инсулина.

До 2010 года были подготовлены 3 общих документа, регламентирующих проведение сравнительных исследований для демонстрации подобия/сходства биоподобного и оригинального (референтного) препаратов и нормативных требований для проведения доклинических и клинических исследований шести отдельных групп биоподобных препаратов (эритропоэтина, гепарина, интерферон-α, филграстима, соматотропина и инсулина). В 2009 году состоялась международная конференция ВОЗ, на которой были приняты и одобрены, разработанные ЕМА, принципы доказательства подобия/сходства биоподобного и оригинального (референтного) препаратов. Данный подход был поддержан многими странами мира, и на его основе многими странами были приняты национальные требования к биоподобным препаратам.

Таким образом, согласно руководству ЕМА, биоподобным препаратом (биосимиляр, биоаналоговый) является биологический лекарственный препарат, который содержит новую версию действующего вещества оригинального препарата (референтного), и для которого продемонстрировано сходство/подобие на основе сравнительных исследований с референтным препаратом по показателям качества, биологической активности, эффективности и безопасности [1]. Данное определение было дополнено экспертами Администрации продуктов питания и лекарств (FDA, Национальный орган регуляции лекарственных средств США) указанием о том, что выявленные в сравнительных исследованиях незначительные различия (между биоподобным и оригинальным препаратами) не должны иметь клинической значимости [2].

Для регистрации биоподобного препарата на первом этапе исследований проводится сравнительное изучение физико-химических и биологических свойств (сравнительная оценка качества) биоподобного и оригинального (референтного) препаратов. Демонстрация высокого подобия/сходства биоподобного и оригинального (референтного) препаратов позволяет на доклиническом и клиническом этапах значительно снизить объем исследований, в сравнении объемом исследований, необходимых для регистрации оригинального препарата. Активные исследования в данном направлении обусловлены, прежде всего, экономическими проблемами, так как затраты на разработку и исследование биоподобного препарата, а, соответственно, и стоимость самого биоподобного препарата значительно ниже, чем оригинального.

После 2010 г. ЕМА, с учетом ранее полученного опыта, обновило практически все документы, и подготовило новые, в том числе, рекомендации для проведения доклинических и клинических исследований биоподобных препаратов фолликулотропина, интерферона-β и препаратов

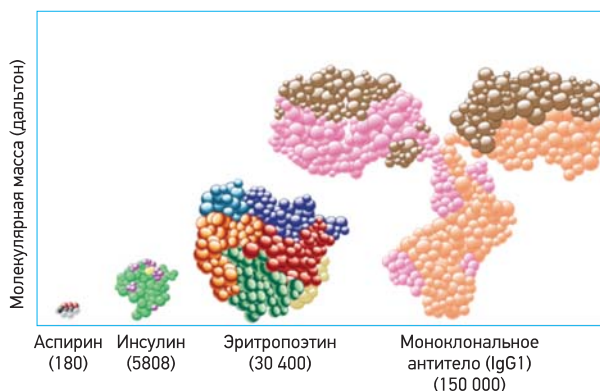


Рис. 1. Молекулярная масса действующего вещества аспирина, инсулина, эритропоэтина и моноклонального антитела.

на основе моноклональных антител. В 2013–2014 гг. были зарегистрированы биоподобные препараты филграстима, фолликулотропина, инфликсимаб и инсулин гларгин.

Разработка и исследование биологических/биотехнологических препаратов является молодым, активно развивающимся направлением фарминдустрии. Создание новых биологических препаратов и совершенствование уже разработанных является динамическим процессом, при этом решение одних проблем может сопровождаться появлением других. В работе представлен анализ проблем безопасности, которые появились в процессе последних лет разработки, доклинического и клинического изучения, регистрации и опыта клинического применения биоподобных препаратов.

Проблемы экстраполяции результатов исследований биоподобных препаратов

У производителей (разработчиков и исследователей) и экспертов регуляторных органов, с одной стороны, и практикующих врачей, с другой стороны, не всегда совпадают точки зрения по вопросам оценки эффективности и безопасности препаратов. Регистрация препарата и утверждение показаний и противопоказаний к применению препарата, проводится на основании проведенных клинических исследований в соответствии с нормативными требованиями. В то же время именно от искусства врача зависит исход лечения больного, и только врач берет на себя ответственность при назначении препарата. Соответственно, врачи очень осторожно подходят к вопросам применения новых препаратов. Врачи на основании своего опыта применения препаратов, течения заболевания, особенностей пациента и других факторов вырабатывают собственные подходы (стандарты лечения и рекомендации) к применению препаратов, в которых их позиция не всегда может совпадать с мнением разработчиков и производителей препарата. Кроме того, для отсутствия единого мнения между врачами и производителями по некоторым вопросам назначения препаратов есть и объективные основания. Так, F. Wolfe и K. Michaud [3] при анализе терапии 4911 больных ревматоидным артритом биотехнологическими препаратами (этанерсепт, инфликсимаб, адалимумаб, абатасепт, цертолизумаб пегол и ритуксимаб) в течение 11 лет установили, что эффективность данных препаратов была ниже, чем это было продемонстрировано при проведении клинических исследований III фазы этих препаратов.

В связи с этим появление новых классов биологических/биотехнологических препаратов сопровождалось формированием позиции врачебных сообществ по вопросам безопасного применения препаратов. В первую очередь эти проблемы беспокоят ревматологов, дерматологов, эндокринологов, гастроэнтерологов, онкологов, трансплантологов, клинических фармакологов и педиатров.

Основные проблемы, связанные с применением биоподобных препаратов и представленные в соответствующих заявлениях врачебных ассоциаций, касаются экстраполяции результатов клинических исследований на другие показания или популяции больных и возможности взаимозаменяемости оригинальных и биоподобных препаратов.

Нормативные требования допускают экстраполяцию результатов изучения эффективности и безопасности биоподобного препарата по одному показанию на другие показания при условии, что экстраполяция научно обоснована (в частности, это касается случаев, когда механизмы развития заболеваний аналогичны).

Первые биоподобные препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) — филграстима были зарегистрированы на основании изучения эффективности и безопасности для профилактики и лечения нейтропений, развивающихся на фоне радио- или химиотерапии опухолевых заболеваний. Результаты данных исследований были экстраполированы на другие показания, в том числе и на применение препарата с целью мобилизации периферических стволовых клеток у здоровых доноров.

После регистрации первых биоподобных филграстимов и поступления их в обращение многие европейские международные и национальные ассоциации трансплантологов и специалистов по пересадке костного мозга выступили с заявлениями о невозможности применения препарата у здоровых доноров для сбора аутологичных клеток. Фактически это означает, что экстраполяция результатов эффективности и безопасности, полученных на популяции больных раком, на показания для применения у здоровых лиц не обоснована. Данное заявление они обосновали тем, что безопасность препаратов была изучена на популяции больных с измененной системой иммунитета (на фоне приема цитостатических препаратов). При этом у здоровых лиц такие свойства препарата как «нежелательная» иммуногенность могут проявиться иначе, чем при введении филграстима больному на фоне противоопухолевой терапии [4, 5]. Итальянская ассоциация гематологов и трансплантологов костного мозга считает, что для биоподобных препаратов эпоэтинов наблюдается аналогичная ситуация для такого показания, как сбор аутологичной крови перед операцией [5].

Производители биоподобных препаратов Г-КСФ (филграстим) согласились с данной позицией и инициировали проведение целого ряда клинических сравнительных исследований. В своих исследованиях они продемонстрировали, что при применении биоподобного и оригинального (референтного) препаратов Г-КСФ (филграстим) для сбора аутологичных клеток у здоровых отсутствуют клинически значимые различия эффективности и безопасности. Фактически были проведены исследования взаимозаменяемости (терапевтической эквивалентности) биоподобного и оригинального препаратов Г-КСФ, которые позволили обосновать («легализовать») экстраполяцию результатов исследования, полученных в популяции больных [6].

Опасения врачей, связанные с безопасностью применения биоподобных препаратов, обусловлены рядом факторов. Во-первых, в новых производственных условиях невозможно получить точную «копию» оригинального препарата. Во-вторых, генно-инженерные препараты (и биоподобные и оригинальные) очень чувствительны к изменению производственного процесса, таким факторам как условия роста клеток, процессы очистки, изменение состава препарата и условия хранения. Даже незначительные изменения производственного процесса могут оказать влияние на клетки-продуценты с изменением структуры или стабильности рекомбинантного белка действующего вещества, а чаще профиля гликозилирования. Данные изменения могут привести к изменению основных свойств лекарственного препарата, в первую очередь, его иммуногенной активности [7, 8].

Препараты моноклональных антител (мАт) в сравнении с другими биологическими/биотехнологическими препаратами имеют высокую молекулярную массу, что повышает риск проявления «нежелательной» иммуногенности. Формирование нейтрализующих антител сопровождается снижением эффективности биологического лекарственного препарата. Проблемы иммуногенности препаратов анти-ФНО моноклональных антител особенно актуальны при лечении детей, что обусловлено более длительным курсом лечения [9].

Повторно проблема экстраполяции результатов исследований биоподобных препаратов возникла при регистрации ЕМА первого биоподобного препарата моноклональных антител — инфликсимаба. Биоподобный препарат моноклональных антител СТ-Р13 (инфликсимаб) был разработан и производится в Северной Корее компанией «Celltron» и зарегистрирован под двумя торговыми названиями Remsima® (Celltron) и Inflecta® (Hospira) для лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, псориаза, псориатического артрита, болезни Крона и язвенного колита у взрослых и детей. СТ-Р13 был зарегистрирован по результатам изучения эквивалентности эффективности и безопасности фармакокинетики у больных при анкилозирующем спондилоартрите [9].

В процессе регистрации и поступления препарата на рынок были высказаны опасения, связанные с экстраполяцией результатов исследований эффективности и безопасности, полученных на больных ревматоидными заболеваниями, на показания — лечение воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона и язвенный колит) у взрослых и детей. Данные опасения оппоненты обосновывают следующими доводами [13–17].

Во-первых, согласно рекомендации ЕМА, экстраполяция возможна в том случае, если механизм действия препарата одинаков при разных заболеваниях. Механизмы действия препаратов против фактора некроза опухоли (ФНО) при ревматоидных заболеваниях и при воспалительных заболеваниях кишечника различные. Кроме того, при сравнительном изучении препаратов анти-ФНО (инфликсимаб, адалимумаб, этерасепт и др.) было установлено, что некоторые препараты анти-ФНО, применяемые для лечения ревматоидных заболеваний, не только неэффективны при воспалительных заболеваниях кишечника, но и могут быть опасными.

Во-вторых, отсутствие достаточно полных обоснований клинической значимости выявленных различий в гликозилировании биоподобного и оригинального препаратов. В процессе сравнительного изучения физико-химических свойств и биологических свойств биоподобного

СТ-Р13 (IgG1 химерные мАТ и оригинального препарата Remicade® (референтный препарат) было продемонстрировано высокое подобие/сходство по всем показателям качества. Среди выявленных незначительных различий, наибольшее количество вопросов вызвало афукозилирование (снижение уровня фукозы) гликанов в области Fc-фрагмента препарата СТ-Р13. Установлено, что афукозилирование может снизить связывание с FcγRIIIa рецептором, и тем самым снизить эффективность препарата. Кроме того, изменение гликозилирования может повлиять на проявление «нежелательной» иммуногенности препарата.

Выявленные различия гликозилирования L. de Ridder с соавт. [13] сопоставили с результатами клинических исследований безопасности. При проведении исследований III фазы побочные реакции на введение СТ-Р13 были зарегистрированы у 3,9% больных, а референтного препарата — у 4,9%. Однако антитела к препарату при применении СТ-Р13 встречались у 27,4% больных, а препарата Remicade® — у 22,5%, но частота побочных реакций, обусловленных выработкой антител против препарата, была одинаковой в обеих группах (35,3 и 35,9% соответственно). При применении биоподобного препарата серьезные побочные реакции встречались чаще (у 10% больных), чем при лечении оригинальным препаратом (7%). При этом в группе больных, получавших СТ-Р13, отмечено развитие туберкулеза у трех больных, а в группе больных, получавших Remicade®, двое больных выбыли из исследования в связи с развитием новообразований. То есть лечение биоподобным препаратом СТ-Р13 сопровождалось более высоким уровнем серьезных побочных реакций и выработкой антител к препарату (относительно оригинального), что возможно обусловлено различиями гликозилирования сравниваемых препаратов. В то же время результаты пострегистрационных исследований безопасности и эффективности (которые значительно шире, чем исследования в предрегистрационном периоде), которые могут более объективно охарактеризовать безопасность биоподобного препарата, еще не опубликованы.

В-третьих, изучение эффективности у популяции больных ревматоидным артритом является недостаточно чувствительной моделью для выявления возможных различий. Так как при клиническом исследовании оригинального препарата инфликсимаба больные ревматоидным артритом (РА) отвечали не только на лечение препаратом, но и на введение плацебо.

В-четвертых, лечение воспалительных заболеваний кишечника основано на монотерапии. Однако при проведении клинических исследований больные ревматоидным артритом получали СТ-Р13 в составе комбинированной терапии, в которую входил и метотрексат (иммуносупрессант). Совместное применение анти-ФНО и иммуносупрессоров подавляет выработку антител против анти-ФНО препаратов, что не позволяет оценить «истинную» иммуногенность и оценить потенциальную иммуногенность препарата при монотерапии.

В-пятых, согласно рекомендации ЕМА, экстраполяция возможна в случае, если для изучения эффективности препаратов используются одни и те же конечные точки. Например, для любого показания при применении препарата Г-КСФ (филграстима) в качестве конечной точки используется показатель абсолютного количества лейкоцитов, который в то же время является маркером фармакодинамики при всех показаниях. Для оценки эффективности при ревматоидных заболеваниях и воспалительных

заболеваниях кишечника используют разные конечные точки.

В-шестых, для лечения ревматоидных заболеваний используются дозы в 5 мг/кг, а для лечения воспалительных заболеваний кишечника — только 3 мг/кг. При клинических исследованиях не была продемонстрирована эффективность и безопасность препарата при малых дозах.

В-седьмых, исследования эффективности и безопасности СТ-Р13 при лечении воспалительных заболеваний кишечника не только не проводились у детей, но даже и взрослых. Поэтому экстраполяция результатов исследования, полученных во взрослой популяции больных ревматоидными заболеваниями, на детскую популяцию больных воспалительными заболеваниями кишечника, рассматривается как необоснованная.

Представленные опасения послужили основанием некоторым ассоциациям врачей (ревматологов, дерматологов, гастроэнтерологов и педиатров) для подготовки рекомендаций, в которых было указано, что экстраполяция результатов изучения биоподобного препарата при ревматоидных заболеваниях на воспалительные заболевания кишечника не обоснована. И, соответственно, было предложено не использовать биоподобный препарат СТ-Р13 при болезни Крона и язвенном колите у взрослых и детей, а также провести сравнительные исследования эффективности и безопасности СТ-Р13 среди детей и взрослых больных воспалительными заболеваниями кишечника [13–17].

В ответ на данные замечания и рекомендации производители биоподобного препарата уже начали дополнительные исследования по оценке безопасности препарата. S. Ben-Horin с соавт. [18] провели анализ 123 сывороток крови больных болезнью Крона и язвенным колитом, получавших Remicade®, и у которых выявлены антитела к данному препарату. Группу контроля составили больные, которые не получали анти-ФНО препараты. Все сыворотки крови с антителами против Remicade® перекрестно реагировали с препаратом Remsima. При оценке способности данных сывороток (n=10) взаимодействовать с препаратом (в реакции нейтрализации) было установлено, что сыворотки крови одинаково блокировали активность Remicade® и Remsima®. Представленные данные продемонстрировали общность эпитопов препаратов активного вещества Remicade® и Remsima®.

В Норвегии и Венгрии (страна, в которой зарегистрирована компания «Celltron») начались клинические исследования безопасности и эффективности препарата при воспалительных заболеваниях кишечника. В Венгрии K. Gecse с соавт. [19] провели изучение эффективности и безопасности препарата при лечении болезни Крона и язвенного колита среди 90 взрослых больных. Эффективность препарата при воспалительных заболеваниях кишечника соответствовала его эффективности при ревматоидной патологии.

Несмотря на это, при регистрации СТ-Р13 в Канаде в 2014 г., Министерство здравоохранения Канады заняло жесткую позицию по вопросу экстраполяции результатов исследования, и препараты были одобрены только для лечения ревматоидных заболеваний и псориаса. При этом было указано, что экстраполяция результатов оценки фармакокинетики, эффективности и безопасности, полученных при лечении ревматоидных заболеваний, на показания для лечения воспалительных заболеваний кишечника необоснованна [17].

Биоподобные препараты инсулинов

В сентябре 2014 г. ЕМА зарегистрировало биоподобный препарат инсулина гларгин — Abasaglar (previously Abasgia) производства «Eli Lilly» (Австрия) [20]. Для регистрации биоподобного препарата инсулина требуется сравнительная (с оригинальным препаратом) оценка его способности снижать уровень глюкозы в клэмп-тесте здоровых или больных сахарным диабетом II типа. При этом не установлен конкретный интервал отклонений показателей теста для биоподобного и оригинального препаратов, поэтому, рекомендовано использовать интервал, применяемый для изучения биоэквивалентности (80–120%) [21]. L. Heinemann с соавт. [22] считают, что это достаточно широкий диапазон для демонстрации биоподобия препаратов, так как в фармакопее (для определения вариации между сериями) или при характеристике устройств для введения инсулина используются значительно меньшие интервалы отклонений оцениваемого показателя.

Выработка антител к инсулину является основной причиной резистентности к инсулину. Поэтому вторым и важным моментом, на который следует обратить внимание, является «нежелательная» иммуногенность препаратов инсулина. При попытке провести сравнительные исследования оценки уровня инсулина в крови больных диабетом I типа разработчики «Eli Lilly» столкнулись с тем, что у больных наблюдается высокая вариация показателей, обусловленная наличием антител к инсулину, что не позволяет использовать данную популяцию для демонстрации биоподобия [22].

Если для препаратов инсулинов, производимых ранее, «нежелательная» иммуногенность была одной из основных проблем безопасности, то современные методы очистки и производства значительно снизили иммуногенный потенциал современных препаратов. Поэтому появление антител к препарату возможно, в первую очередь, при наличии примесей в препарате или других изменений (например, изменение профиля гликозилирования) белка препарата, вызванных нарушением/изменением производственного процесса. Соответственно, появление антител у пациентов, принимающих препарат, может быть использовано в качестве суррогатного маркера наличия примесей в препарате [22–24].

Следует отметить, что появление антител к препарату является не только суррогатным маркером наличия примесей в препарате, данный показатель также свидетельствует о стабильности технологического процесса. В некоторых случаях для появления антител к некоторым биологическим препаратам (например, препаратам моноклональных антител) может потребоваться срок до трех и более лет. Поэтому мониторинг иммуногенности препарата следует включить в процедуру непрерывного мониторинга безопасности биологических препаратов.

Проблемы взаимозаменяемости

В настоящее время еще нет единого представления о взаимозаменяемости биологических препаратов. Активный выход на рынок биоподобных препаратов поставил вопрос о взаимозаменяемости оригинального препарата биоподобным, что еще больше обострило вопрос о взаимозаменяемости вообще биологических препаратов.

Согласно мировой практике замена одного препарата другим может производиться на разных уровнях: автоматическая замена («substitution») фармацевтом на уровне

аптеки, замена врачом («interchangeability») — при государственных закупках на уровне медицинского учреждения [25]. В соответствии с нормативными требованиями большинства стран, взаимозаменяемость возможна при доказательстве терапевтической эквивалентности двух препаратов. Для некоторых низкомолекулярных химических препаратов, доказательство структурной эквивалентности и биоэквивалентности (например, референтного препарата и «джереника») позволяет сделать заключение об их терапевтической эквивалентности. Для остальных препаратов оценка терапевтической эквивалентности проводится в сравнительных клинических исследованиях. При этом для биологических препаратов решение о взаимозаменяемости принимается только на основании исследований терапевтической эквивалентности.

Демонстрация подобия/сходства при проведении сравнительных исследований биоподобного и оригинального (референтного) препаратов не означает автоматического признания их взаимозаменяемыми. Это прописано в основных рекомендациях ЕМА и ВОЗ, посвященных доказательству биоподобия, согласно которым решение о взаимозаменяемости принимает национальный регуляторный орган с учетом результатов специально проведенных клинических исследований о возможности взаимозаменяемости исследуемых препаратов [25, 26].

Согласно нормативным требованиям в США термином «взаимозаменяемый» биологический препарат, определяется препарат, который не только имеет высокое сходство по показателям качества с референтным препаратом, но для которого «риск безопасности и снижение эффективности не больше, чем при применении референтного препарата» при его многократном введении.

Для того, чтобы оценить взаимозаменяемость биологических препаратов, FDA разработало 4 уровня сходства биоподобного и референтного препаратов — нет сходства, сходный, высокое сходство и очень высокое сходство («как отпечатки пальцев»). Кроме того, FDA издало так называемую пурпурную книгу (Purple Book) — список биологических лицензированных препаратов, который содержит информацию и о взаимозаменяемых препаратах. В списке уже содержится 288 препаратов, однако в списке отсутствуют биологические взаимозаменяемые препараты, т.е. препараты, для которых доказана их взаимозаменяемость [27].

Данный подход, при котором составляются списки взаимозаменяемых препаратов на основе доказательства терапевтической эквивалентности, применяется в Италии, Финляндии, Словении, Норвегии, Словакии, Люксембурге, Венгрии и Швеции. Следует отметить, что в этих странах в списках взаимозаменяемых препаратов нет ни одного биоподобного препарата, в перечне препаратов в основном указаны низкомолекулярные химические лекарственные средства.

В большинстве развитых стран мира приняты правовые нормы разного уровня, запрещающие или ограничивающие автоматическую замену оригинального препарата биоподобным. В некоторых странах полностью запрещена автоматическая замена, а в некоторых — решение о замене может принять только врач. Среди стран мира только в некоторых странах Латинской Америки врач обязан автоматически заменять препараты на более дешевые [25]. В работе D. Niederwieser, S. Schmitz [28] представлены ссылки на документы разных европейских стран, запрещающие или ограничивающие замену («substitution»)

оригинальных препаратов биоподобными, дополненные в работе Н. Mellstedt [29] (табл. 1).

Против необоснованной взаимозаменяемости лекарственных препаратов выступили многие исследователи, в том числе и многие ассоциации врачей, которые в своей клинической практике используют биологические/биотехнологические препараты (ревматологи, эндокринологи, дерматологи, терапевты, педиатры и др.) [11–17, 22, 25], в том числе и отечественные ученые и ассоциации [23, 24, 30–32]. В первую очередь это связано с тем, что многие потенциальные риски безопасности (побочные реакции), которые встречаются нечасто и поэтому не могут быть выявлены на этапе клинических предрегистрационных исследований биологических/биотехнологических препаратов. Это обусловлено тем, что клинические исследования на предрегистрационном этапе биоподобных препаратов проводятся на малой выборке и в относительно короткий период. Поэтому для биоподобных препаратов обязательным является оценка безопасности (частота

развития редких побочных реакций) в пострегистрационном периоде, включая оценку иммуногенного потенциала препарата. В случае если препарат будет заменен, это не позволит оценить эффективность и безопасность биоподобного препарата в пострегистрационном периоде, которое является обязательным для регистрации биоподобного препарата. Однако в некоторых странах (страны Латинской Америки) врач обязан назначать те препараты инсулина, которые предлагают национальные Министерства здравоохранения, т.е. осуществлять взаимозаменяемость, что не позволяет в полной мере оценить его безопасность.

В тех случаях, когда возможность замены оригинального препарата биоподобным научно обоснована и допускается его замена лечащим врачом, он должен выполнить еще ряд дополнительных условий. В качестве примера можно привести позицию (рекомендации) ассоциации португальских ревматологов, которая была принята на

Таблица 1. Документы разных стран, запрещающие или ограничивающие взаимозаменяемость оригинальных препаратов биоподобными (D. Niederwieser, S. Schmitz и Н. Mellstedt [28, 29])

Страна	Нормативные требования
Франция	– French Gazette. LOI no 2006–3062 du 3 mai 2006. Projet de loi portant diverses dispositions d’adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament. Available from: http://www.assemblee-nationale.fr/12/projets/pl3062.aspx
Германия	– German Bundesministerium der Justiz. German Social Law book, ‘Aut idem’ § 129 section 4 sentence 1, January 17 th 2008. Regulation Rahmenvertrag 20080117. Available from: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/129.html – Kermani F. The German biosimilars breakthrough that never was. Available at: http://invivoblog.blogspot.com/2011/10/german-biosimilars-breakthrough-that.html (accessed October 2013)
Греция	– PD 340/1993 (article 23) Code of Ethics for Pharmacists in Greece. 1993 – Generics and Biosimilars Initiative. Greece says no to automatic substitution of biologicals. Available at: http://gabionline.net/Biosimilars/News/Greece-says-no-to-automatic-substitution-of-biologicals (accessed October 2013)
Италия	– Italian Council of State Opinion. Italian Council of State Opinion n.3992.07 based on a note by the Italian Ministry of Health, 2007
Словения	– FIRDP Regulation on Interchangeability, September 2008. Available from: http://www.firdpc.com/en/Legislation/Regulation_on_Interchangeability_September_2008/
Испания	– Ministerio De Sanidad Y Consumo. 17420: ORDEN SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo
Швеция	– 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de Julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. (Octubre 2007) Available from: http://www.boe.es/boe/dias/2007/10/05/pdfs/A40495-40496.pdf – Swedish Medicines Agency (MPA) statement on substitution of biologics. Available from: http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso-sjukvard/Artikelsamlingar/Lista/Lakemedelsformanerna-och-utbytbarhet/Biosimilarsbedoms-inte-vara-utbytbara/
Великобритания	– Proposal to the Department of Health’s Ministerial Industry Strategy Group (MISG) on the substitution of biological medicines. Available from: http://www.mhra.gov.uk/home/groups/es-policy/documents/websitesources/con2030475.pdf
Чехия	– Czech Drug Law No 378/2007, § 83, article 2, valid as of January 1st, 2008. 2008 Jan 1 – Czech Society of Oncology. Opinion of the Czech Society of Oncology on the possibility of biosimilars substitution. Available at: http://www.linkos.cz/press-releases/opinion-of-the-czech-society-for-oncology-on-the-possibility-of-biosimilar-substitution/ (accessed October 2013)
Дания	– Danish Medicines Agency. Approved Generic Substitution List. Available from: http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/db/filarkiv/5872/GeneriskSubstitutionLaegemidlerDrugNiveau.xls
Финляндия	– Finnish Medicines Agency (FIMEA). Principles for compiling the list of mutually substitutable medicinal products with marketing authorisation at the Finnish Medicines Agency. 2009. Available from: http://www.nam.fi/medicines/substitutable_medicinal_products/criteria_used
Венгрия	– OGYI — Országos Gyógyszerezeti Intezet (Hungarian National Institute of Pharmacy). OGYI — Helyettesít-hető ségi lista. A lista lezárásának idő pontja. Nov 2009. Available from: http://www.ogyi.hu/dynamic/2009_11_rehelyettesithetosegijalista.pdf
Норвегия	– NOMA. Norway’s Medicines Agency (NOMA) — Biotilsvarende filgrastim tas midlertidig av Byttelisten. Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/Inter_Page_82543.aspx – NOMA. Norway’s Medicines Agency (NOMA) Automatic Substitution List. 1 October 2010. Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82635.aspx
Словакия	– Slovakian Ministry of Health. Act of Slovakian Ministry of Health no. 209/2008, 2008
Австрия	– Austrian Medical Law. okonomische Verschreibung, RÖ F 2005, 2005

съезде ревматологов Португалии, состоявшемся 5–6 октября 2013 года [14]:

- при первичном назначении больному биологического оригинального или биоподобного препарата врач должен учитывать состояние больного и потенциальные риски, связанные с препаратом, а не руководствоваться исключительно экономическими соображениями;
- автоматическая замена биологических препаратов недопустима;
- взаимозаменяемость оригинального препарата биоподобным возможна только врачом на основании обоснованной оценки состояния больного;
- при замене оригинального препарата на биоподобный информация об этом должна быть включена в соответствующую национальную базу данных Reuma.pt (Португальский реестр больных с ревматоидными заболеваниями);
- замена биологического препарата может быть осуществлена только после истечения 6-месячного срока применения одного препарата;
- не допускается автоматическая экстраполяция результатов изучения эффективности и безопасности биоподобного препарата, полученные при одном заболевании, на другие показания или другие возрастные подгруппы;
- если невозможна лабораторная оценка иммуногенности препарата, то необходимо учитывать косвенные показатели иммуногенности, такие как снижена эффективность, которые должны быть отражены в базе данных Reuma.pt;
- владелец лицензии обязан вносить все зарегистрированные побочные реакции в базу данных Reuma.pt, с указанием даты развития осложнения и номера серии препарата.

Вопросы рентабельности лечения

Разработка и внедрение в клиническую практику препаратов на основе рекомбинантных белков, в том числе и биоподобных, высветили ряд экономических проблем. В ряде исследований эффективности и рентабельности лечения биологическими препаратами было показано, что терапия биологическими препаратами дороже (например, при ревматоидных заболеваниях), чем при применении небиологических препаратов [3, 33–36].

Изучение эффективности рекомбинантных факторов свертывания крови и «аналогичных» (не биоподобных) препаратов, полученных из плазмы крови, показало, что плазменные препараты являются более эффективными и безопасными (в частности, в плане иммуногенности), чем рекомбинантные [37]. В последние годы были разработаны новые методы выделения и очистки активного вещества, которые позволяют получать высокоочищенные инсулины животного происхождения. При этом В. Richter с соавт. [38] не смогли найти доказательств, свидетельствующих о преимуществе рекомбинантных инсулинов перед современными высокоочищенными инсулинами животного происхождения.

Возникает парадоксальная ситуация, когда с одной стороны отсутствует преимущество некоторых рекомбинантных препаратов перед их аналогами (не биоподобными препаратами), получаемыми из природного сырья. С другой стороны, стоимость рекомбинантных препаратов значительно выше, чем препаратов, получаемых из природного сырья. Если отсутствие или недостаточное количество препаратов свертывания крови можно объяснить

проблемами с получением плазмы крови человека от доноров, то инсулины животного происхождения просто перестали производить. Удаление с рынка инсулинов животного происхождения стимулирует разработку биоподобных препаратов. Следует отметить, что в конечном итоге стоимость лечения данными препаратами для больных возросла.

Неоригинальные («non-innovators») биологические препараты

Первые документы, регламентирующие оценку качества, проведение доклинических и клинических исследований препаратов «biosimilars» были разработаны ЕМА в 2004–2006 гг. и одобрены ВОЗ в 2009 г. Поэтому многие страны с неразвитой экономикой и регуляторной системой в это время разрабатывали и регистрировали «копии» оригинальных препаратов на основании принципов изучения «джереников», или собственных национальных принципов. При этом для регистрации препарата поэтапное проведение полных сравнительных исследований по всем параметрам между разрабатываемым неоригинальным и оригинальным препаратом не требуется.

В разных странах данные препараты определяют разными терминами, например, в Бразилии — «новый биологический», в Индии — «копии» или «биодженерики», в Иране — «биодженерики», в Малайзии — «биокопии» и т.п. В некоторых странах Латинской Америки, Азии, Российской Федерации и других регионах принципы «biosimilars» были утверждены совсем недавно, а в некоторых странах (например, Китай) не приняты до сих пор [39–41]. Поэтому в мире в обороте находится большое количество неоригинальных биологических препаратов, зарегистрированных на основании принципов, значительно отличающихся от требований, разработанных для препаратов «biosimilars», и которые ближе к требованиям, предъявляемым к «джереникам».

Учитывая, что количество данных препаратов постоянно увеличивается, и необходимо принять меры для решения данного вопроса, ВОЗ рекомендует выделить неоригинальные биологические препараты в отдельную группу, которая получила название препараты «non-innovators» [42]. Проведенные независимые сравнительные исследования оценки качества «non-innovators» и оригинальных препаратов выявили существенные различия физико-химических и биологических свойств между ними [22–24, 39–42]. Клинические сравнительные исследования между «non-innovators» и оригинальными препаратами независимыми исследователями по этическим соображениям обычно не проводились. Однако D. R. Owens с соавт. [43] и S. R. Joshi [44] показали, что способность препаратов «non-innovator» инсулинов (гларгин) снижать уровень сахара в сыворотке крови пациентов отличается от эффективности оригинальных препаратов. В работе М. В. Шестаковой и О. К. Викуловой [23] выявлены колоссальные различия между препаратами инсулинов, присутствующими на отечественном рынке, полученными от разных производителей, по показателям времени начала действия препарата и по составу вспомогательных веществ. В работе В. М. Ермоленко с соавт. [40] продемонстрированы различия между оригинальными и «non-innovators» препаратами эритропоэтинов, в том числе, и теми которые находятся на отечественном рынке.

В исследовании М. К. Kuhlmann и А. Schmidt [45] при изучении стабильности неоригинальных («non-innova-

tors») и оригинальных препаратов инсулинов (гларгин) было установлено, что при хранении в течение 28 суток при температуре 28°C в оригинальном препарате Lantus® не было выявлено изменений белкового спектра. В то же время из 11 серий препаратов «non-innovators» (Glaritus® и Basalin®) при хранении в данных условиях в 6 сериях препаратов установлено увеличение количества белка с высокой молекулярной массой (рис. 2).

При сравнительных исследованиях неоригинальных («non-innovators») и оригинальных препаратов инсулина были выявлены не только различия по показателям качества самого препарата, но и установлены различия по показателям качества устройств для введения препаратов (инъекторов) между оригинальными и «non-innovators» препаратами инсулина [46].

Лицензирование/регистрация препарата в качестве биоподобного («biosimilars») в соответствии с установленными требованиями позволяет гарантировать его безопасность и эффективность применения. Поэтому производители неоригинальных «non-innovators» препаратов очень часто называют свои препараты биоподобными («biosimilars»). Это не только вносит серьезную путаницу, но и не позволяет объективно оценить безопасность и эффективность как биоподобных («biosimilars») препаратов, так и неоригинальных «non-innovators» препаратов [41].

Учитывая сложившуюся ситуацию с регистрацией/лицензированием неоригинальных «non-innovators» препаратов, ВОЗ подготовила документ («Regulatory expectations and risk assessment for biotherapeutic products». 24 January 2014), в котором акцентировало внимание на данной проблеме, и предложила пути выхода из данной ситуации [42].

В основе инициативы ВОЗ лежат рекомендации национальным регуляторным органам стран, в которых в обращении находятся препараты, зарегистрированные не в полном соответствии с принципами «biosimilars» [1, 2, 26], для того, чтобы тщательно оценить их качество, эффективность и безопасность. При этом указывается, что в первую очередь необходимо определить степень доказанного сходства неоригинального «non-innovator» и оригинального препаратов и риск безопасности применения неоригинального «non-innovator» препарата. Далее необходимо установить период времени, в течение которого заявитель обязан предоставить достоверные доказательства высокого сходства «non-innovator» препарата с оригинальным по показателям качества, безопасности и эффективности. В течение этого времени лицензия/регистрация препарата не отзывается. Если заявитель не может представить убедительные доказательства сходства/подобия неоригинального «non-innovator» и оригинального препаратов, то он может предоставить

соответствующие материалы и зарегистрировать препарат уже как оригинальный.

Данный опыт был изучен на примере перерегистрации низкомолекулярных гепаринов в Канаде. Ранее низкомолекулярные гепарины в Канаде относились к обычным препаратам, а не биологическим. В 2009 г. Министерство здравоохранения страны приняло решение о том, что они должны рассматриваться как биологические препараты. Был установлен 12-месячный период, в течение которого заявитель должен представить материалы, свидетельствующие о том, что гепарин полностью соответствует требованиям, предъявляемым национальным регуляторным органом Канады к биологическим препаратам. А для тех препаратов гепарина, которые являются неоригинальными препаратами, необходимо было представить материалы о соответствии требованиям, предъявляемым Министерством здравоохранения Канады к биоподобным,

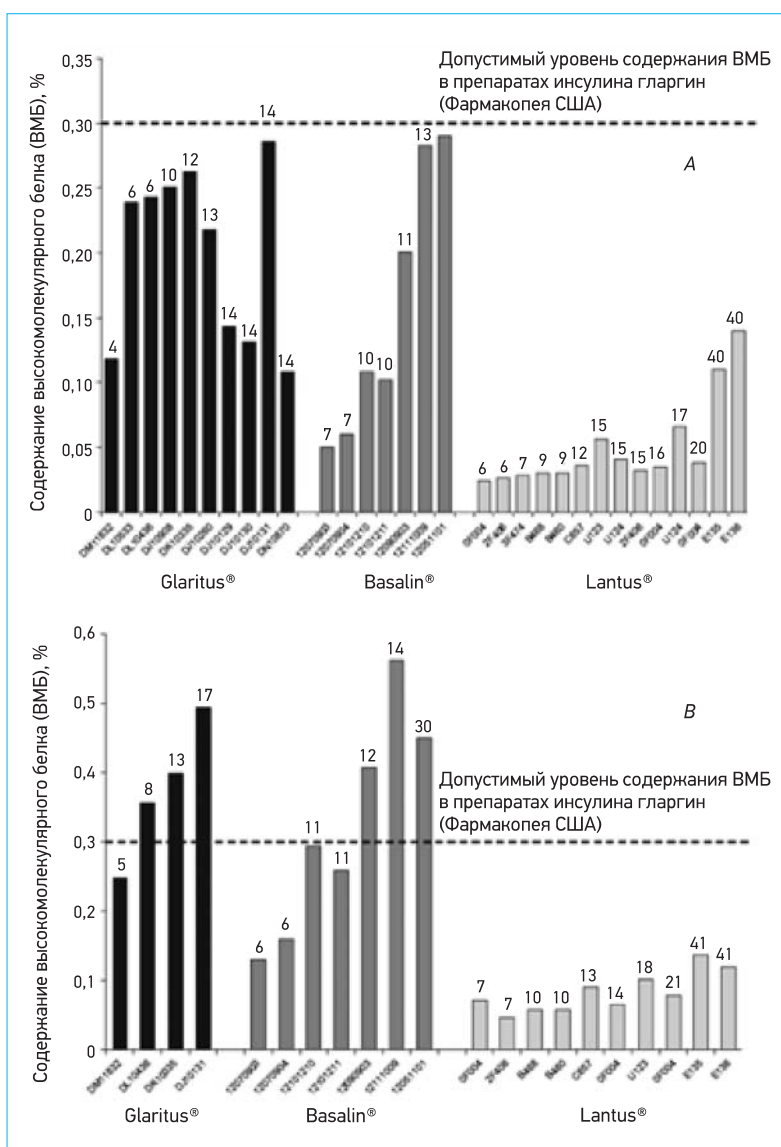


Рис. 2. Количество высокомолекулярного белка (ВМБ) в сериях неоригинальных препаратов Glaritus® и Basalin® и оригинальном препарате Lantus® до хранения (А) и после хранения (Б) при температуре 28°C в течение 28 суток. Пунктиром показан допустимый уровень высокомолекулярного белка в препаратах инсулина гларгин, согласно Фармакопеи США [45].

которые в Канаде названы «subsequent-entry biologicals» препараты [47, 48].

В последнее время на основании рекомендаций ВОЗ в некоторых странах азиатского и latinoамериканского регионов начались работы для «легализации» статуса своих неоригинальных («non-innovators») биологических препаратов.

Указанные проблемы касаются и Российской Федерации, так как понятие «биоподобный (биоаналоговый)» препарат в нашей стране было официально принято в 2015 г. До этого были зарегистрированы отечественные и зарубежные препараты (Индия, Китай) не всегда с полным соответствием требованиям, разработанным для препаратов «biosimilars» [40].

Следует отметить, что неоригинальные препараты не все низкого качества. Для того чтобы решить возникшие вопросы, в первую очередь, необходимо в нашей стране ввести понятие неоригинальный биологический («non-innovator») препарат, чтобы выделить эти препараты из группы биоподобных («biosimilars») препаратов. Отсутствие четкого разделения по группам препаратов (в зависимости от принципов, на основании которых были разработаны, изучены и зарегистрированы биологические препараты), может привести к ложным выводам о качестве и безопасности биоподобных препаратов. Например, в очень актуальных и тщательно проработанных статьях о качестве неоригинальных («non-innovators») биопрепаратов, их часто называют биоаналогами, т.е. препаратами, относящимися к группе препаратов «biosimilars» [23, 24, 40]. Поэтому на основании приведенных в данных статьях материалов, может сложиться ложное впечатление, что биоподобные («biosimilars») препараты имеют проблемы, связанные с безопасностью. Кроме того, это не позволяет объективно оценить безопасность и эффективность как биоподобных («biosimilars»), так и неоригинальных «non-innovators» препаратов. Следует подчеркнуть, что от того, к какой группе относится препарат, зависят и мероприятия, проводимые в процессе фармаконадзора.

Таким образом, только тщательно выверенное, строгое использование определенных терминов при обсуждении вопросов, связанных с оценкой качества, эффективности и безопасности новых групп биологических/биотехнологических лекарственных препаратов, позволит всем субъектам, имеющим отношение к препаратам, включая разработчиков, представителей регуляторных органов, врачебное сообщество и пациентов, объективно подходить к решению всех насущных проблем, связанных с биологическими лекарственными препаратами.

Заключение

Биоподобные препараты являются результатом разработки новых направлений в производстве биологических/биотехнологических лекарственных препаратов. Развитие данного класса препаратов сопровождается появлением новых проблем безопасности, которые необходимо учитывать при подготовке нормативных документов, регламентирующих разработку и исследования препаратов. Основными проблемами современного этапа развития биоподобных препаратов являются вопросы экстраполяции результатов исследований и оценка безопасности. Понятие биоподобный (биоаналоговый) препарат в нашей стране официально появилось в 2015 г. До этого времени неоригинальные биологические препараты были зарегистрированы без четко установленных требований по алго-

ритму их исследования либо на основании исследований по укороченной схеме, в связи этим они могут быть отнесены к группе препаратов «non-innovators». Многие из этих препаратов имеют высокое качество, однако следует признать, что качество некоторых из них по результатам исследований независимых лабораторий, было признано несоответствующим фармакопейным требованиям. ВОЗ и другие организации рекомендуют национальным регуляторным органам указанные препараты выделить в отдельную группу неоригинальных «non-innovators» препаратов. Кроме того, выделить заявителю время, чтобы он смог предоставить дополнительные материалы, позволяющие перерегистрировать препарат как биоподобный («biosimilars») или оригинальный.

Объективно оценивая ситуацию, можно заключить, что включение неоригинального препарата в группу препаратов «non-innovators», это временный статус разработанного биологического препарата. В настоящее время назрела необходимость разработки соответствующей процедуры «легализации» неоригинальных биологических лекарственных препаратов хорошего качества и повышения качества, в соответствии с установленными требованиями, или исключения из обращения препаратов низкого качества.

Литература

1. *Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev. 1).*
2. *Guidance for Industry. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Biosimilarity. February, 2012.*
3. Wolfe F, Michaud K. *The loss of health status in rheumatoid arthritis and the effect of biologic therapy: a longitudinal observational study. Arthritis Research Therapy 2010; 12: R35–47.*
4. Shaw BE, Confer DL, Hwang WY, Pamphilon DH, Pulsipher MA. *Concerns about the use of biosimilar granulocyte colony-stimulating factors for the mobilization of stem cells in normal donors: position of the World Marrow Donor Association. Haematol. 2011; 96: 942–7.*
5. Barosi G, Bosi A, Abbracchio MP, Danesi R, Genazzani A, Corradini P, et al. *Key concepts and critical issues on epoetin and filgrastim biosimilars. A position paper from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology, and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Haematol. 2011; 96: 937–42.*
6. Schmitt M, Publicover A, Orchard KH, Gurlach M, Wang L, Schmitt A, et al. *Biosimilar G-CSF based mobilization of peripheral blood hematopoietic stem cells for autologous and allogeneic stem cell transplantation. Theranostics 2014; 4(3): 280–9.*
7. Declerck PJ. *Biosimilar monoclonal antibodies: a science-based regulatory challenge. Expert Opin Biol Ther. 2013; 13: 153–6.*
8. Lisi M, Datola A, Bierau H, Ceccarelli D, Crisci C, Minari K, et al. *Heterogeneity of commercial recombinant human growth hormone (r-hGH) preparations containing a thioether variant. J Pharm Sci. 2009; 98(12): 4511–24.*
9. Praditpornsilpa K, Tiranathanagul K, Kupatawintu P, Jootar S, Intragumtornchai T, Tungsanga K, et al. *Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies. Kidney Int. 2011; 80(1): 88–92.*
10. EMA. *Inflectra: EPAR — Public assessment report. 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf.*
11. Ebbers HC, Crow SA, Vulto AG, Schellekens H. *Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. Nat Biotechnol. 2012; 30: 1186–90.*

12. Fiorino G, Danese S. The biosimilar road in inflammatory bowel disease: the right way? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014; 28: 465–71.
13. de Ridder L, Waterman M, Turner D, Bronsky J, Hauer AC, Dias JA, et al. Use of biosimilars in paediatric inflammatory bowel disease: a position statement of the ESPGHAN Paediatric IBD Porto Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 61(4): 503–31.
14. 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: 60–71.
15. Fiorino G, Giralomoni 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 (SILDeMaST), and Italian Group of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) position paper. *Autoimmunity Rev.* 2014; 13: 751–5.
16. 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.
17. 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(5): S123–32.
18. Ben-Horin S, Yavzori M, Fudim E, Picard O, Ungar B, Lee SY, et al. Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognize the bio-similar Remsima. *Gut* 2016; 65(7): 1132–8.
19. Gece K, Farkas K, Lovasz B, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, et al. Biosimilar infliximab in inflammatory bowel diseases: first interim results from a prospective nationwide observational cohort. *Gastroenterol.* 2015; 148: S-865–6.
20. EMA. Abasria Insulin glargine: EPAR — Public assessment report. 2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002835/WC500169353.pdf.
21. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues (EMA/CHMP/BMP/32775/2005 Rev. 1).
22. Heinemann L, Home PD, Hompesch M. Biosimilar insulins: guidance for data interpretation by clinicians and users. *Diab Obes Metabol.* 2015; 17(10): 911–8.
23. Шестакова МВ, Викулова ОК. Биосимиляры: презумпция «виновности». *Сахарный диабет* 2011; (4): 91–9.
24. Климонтов ВВ, Мякина НЕ. Биосимиляры аналогов инсулина: что мы должны о них знать. *Эффективная фармакотерапия* 2015; 1(7): 28–34.
25. EGA. Handbook on biosimilar medicines. 2012.
26. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Annex 2. WHO Technical Report Series № 977, 2013.
27. US Food and Drug Administration. Background information: lists of licensed biological products with reference product exclusivity and biosimilarity or interchangeability evaluations. 2014. Available from: <http://www.fdagov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411424.htm>.
28. Niederwieser D, Schmitz S. Biosimilar agents in oncology—haematology: from approval to practice. *Eur J Haematol.* 2011; 86(4): 277–88.
29. Mellstedt H. Clinical considerations for biosimilar antibodies. *EJC Suppl.* 2013; 11(3): 1–11.
30. Биологические препараты. Позиция Российской ассоциации эндокринологов. *Сахарный диабет* 2013; (3): 121–2.
31. Шаньгин ИВ, Смирнов АС, Шнайдер АА. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов в России: проблемы и перспективы. Современная организация лекарственного обеспечения 2013; (3): 10–18.
32. Василенко ИА. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов: сравнительные аспекты. Разработка и регистрация лекарственных средств 2014; 1(3): 146–52.
33. Scott DL, Kingsley G. Clinical effectiveness of biologics in clinical practice. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(2): 115–6.
34. Mitchell P, Korobelnik P, Lanzetta P, Holz FG, Prünte C, Schmidt-Erfurth U, et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol.* 2010; 94(1): 2–13.
35. Pełka M, Broniarczyk-Dyła G. Zastosowanie leków biologicznych w dermatologii. *Post Dermatol Alergol.* 2007; 24(1): 35–41.
36. Shankar S, Handa R. Biological agents in rheumatoid arthritis. *J Postgrad Med.* 2004; 50: 293–9.
37. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, Ettinghausen CE, Tedger U, van den Berg HM. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109(11): 4693–7.
38. Richter B, Neises G, Bergerhoff K. Human versus animal insulin in people with diabetes mellitus: a systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002; 31: 723–49.
39. Белоусов ДЮ. Биоаналоги — насколько они подобны? Качественная клиническая практика 2006; (2): 80–3.
40. Ермоленко ВМ, Филатова НН, Михайлова НА, Хасабов НН. Рекомбинантный человеческий эритропоэтин: оригинальные препараты и биоаналоги. *Клиническая нефрология* 2012; (2): 4–8.
41. Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Алпатов АА, Медуницын НВ, Кузнецовский МВ, Лысикова СП. и др. Проблемы регистрации биологических неоригинальных лекарственных препаратов. *Биопрепараты* 2014; (4): 24–36.
42. World Health Organization. Regulatory expectations and risk assessment for biotherapeutic products. WHO/RRA BT DRAFT/24 January 2014. Available from: http://www.who.int/biologicals/WHO_Risk_Assessment_for_Biotherapeutics_1st_PC_24_Jan_2014.pdf.
43. Owens DR, Landgraf W, Schmidt A, Bretzel RG, Kuhlmann M. The emergence of biosimilar insulin preparations — a cause for concern? *Diab Technol Ther.* 2012; 14: 989–96.
44. Joshi SR. Biosimilar peptides: need for pharmacovigilance. *J Assoc Phys India* 2011; 59: 44–7.
45. Kuhlmann MK, Schmidt A. Production and manufacturing of biosimilar insulins: implications for patients, physicians, and health care systems. *Biosimilars* 2014; (4): 45–58.
46. Friedrichs A, Bohnet J, Korger V, Adler S, Schubert-Zsilavecz M, Abdel-Tawab M. Dose Accuracy and Injection Force of Different Insulin Glargine Pens. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7(5): 1346–53.
47. Policy statement: Clarifying the appropriate regulatory pathway for subsequent entry low molecular weight heparins. Available from: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/lmwh-pol-3_hfmm-eng.php.
48. Guidance for sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs). Published by authority of the Minister of Health. Available from: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/seb-pbu/seb-pbu_2010-eng.php.

Об авторах

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

Солдатов Александр Алексеевич. Главный эксперт Управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук.

Авдеева Жанна Ильдаровна. Главный эксперт Управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, профессор.

Олефир Юрий Витальевич. Генеральный директор, д-р мед. наук.

Меркулов Вадим Анатольевич. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, д-р мед. наук, профессор.

Бондарев Владимир Петрович. Директор Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, профессор.

Адрес для переписки: Солдатов Александр Алексеевич; Soldatov@expmcd.ru

The safety of biological preparations. Part 2. Safety issues of biosimilars

A. A. Soldatov, Zh. I. Avdeeva, Yu. V. Olefir, V. A. Merkulov, V. P. Bondarev

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The use of the reduced scheme in preclinical and clinical studies of «biosimilars» requires special attention to the safety issues. During the process of the marketing authorization of biosimilars in 2013–2015 the countries with advanced regulatory and pharmacovigilance systems (USA, Canada and EU countries), the most contentious debates were provoked by the issues of extrapolation of the results of the research of a biosimilar infliximab (TNF α -specific monoclonal antibodies). EMA made the decision that the results of the efficacy and safety studies of infliximab, obtained in adult patients with rheumatoid disease, can be extrapolated to the indications for the treatment of inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis in adults and in children). Several medical associations such as the Association of Gastroenterologists and the Association of Pediatricians believe that this extrapolation is not justified. Health Canada also made a conclusion that the extrapolation is not justified and did not approve the use of the mentioned preparation for the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. There is still an ongoing hot discussion on the issue of interchangeability of an original medicine and a biosimilar. Given that the safety of a biosimilar has been studied before obtaining marketing authorization not to the fullest extent, usually safety studies continue after obtaining marketing authorization for a few more years. If there is an interchange of medicines, then it is not possible to objectively evaluate the safety of a biosimilar. In the countries with poor regulatory and pharmacovigilance system not only «biosimilars» are in drug circulation system, but also other medicines registered under the reduced studies scheme, but not in full compliance with the principles of «biosimilarity». The quality of these medicines does not always meet the standards, as evidenced by numerous studies. WHO is concerned about the quality of the mentioned medicines and suggests to call them «non-innovators» and establish a separate group, and claimed that the sponsors were invited for a certain period of time to provide the evidence of the high quality of these medicines.

Key words: biosimilars; «non-innovators» preparations; extrapolation of the results; interchangeability; preparations of monoclonal antibodies; biosimilar insulins.

For citation: Soldatov AA, Avdeeva Zhi, Olefir YuV, Merkulov VA, Bondarev VP. The safety of biological preparations. Part 2. Safety issues of biosimilars. *BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2016; 16 (2): 78–89.

References

- Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev. 1).
- Guidance for Industry. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Biosimilarity. February, 2012.
- Wolfe F, Michaud K. The loss of health status in rheumatoid arthritis and the effect of biologic therapy: a longitudinal observational study. *Arthritis Research Therapy* 2010; 12: R35–47.
- Shaw BE, Confer DL, Hwang WY, Pamphilon DH, Pulsipher MA. Concerns about the use of biosimilar granulocyte colony-stimulating factors for the mobilization of stem cells in normal donors: position of the World Marrow Donor Association. *Haematol.* 2011; 96: 942–7.
- Barosi G, Bosi A, Abbracchio MP, Danesi R, Genazzani A, Corradini P, et al. Key concepts and critical issues on epoetin and filgrastim biosimilars. A position paper from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology, and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematol.* 2011; 96: 937–42.
- Schmitt M, Publicover A, Orchard KH, Gurlach M, Wang L, Schmitt A, et al. Biosimilar G-CSF based mobilization of peripheral blood hematopoietic stem cells for autologous and allogeneic stem cell transplantation. *Theranostics* 2014; 4(3): 280–9.
- Declerck PJ. Biosimilar monoclonal antibodies: a science-based regulatory challenge. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2013; 13: 153–6.
- Lispi M, Datola A, Bierau H, Ceccarelli D, Crisci C, Minari K, et al. Heterogeneity of commercial recombinant human growth hormone (r-hGH) preparations containing a thioether variant. *J. Pharm. Sci.* 2009; 98(12): 4511–24.
- Praditpornsilpa K, Tirananthanagul K, Kupatawintu P, Jootar S, Intragumtornchai T, Tungsanga K, et al. Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies. *Kidney Int.* 2011; 80(1): 88–92.
- EMA. *Inflixtra: EPAR — Public assessment report.* 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf.
- Ebbers HC, Crow SA, Vulto AG, Schellekens H. Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. *Nat Biotechnol.* 2012; 30: 1186–90.
- Fiorino G, Danese S. The biosimilar road in inflammatory bowel disease: the right way? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014; 28: 465–71.
- de Ridder L, Waterman M, Turner D, Bronsky J, Hauer AC, Dias JA, et al. Use of biosimilars in paediatric inflammatory bowel disease: a position statement of the ESPGHAN Paediatric IBD Porto Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 61(4): 503–31.
- Fonseca JE, Gonçalves J, Araújo F, Cordeiro I, Teixeira F, Canhã H, et al. The Portuguese Society of Rheumatology position paper on the use of biosimilars. *Acta Reumatol Port.* 2014; 39: 60–71.
- 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. *Autoimmunity Rev.* 2014; 13: 751–5.
- 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.
- 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(5): S123–32.
- Ben-Horin S, Yavzori M, Fudim E, Picard O, Ungar B, Lee SY, et al. Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognize the bio-similar Remsima. *Gut* 2016; 65(7): 1132–8.
- Gecse K, Farkas K, Lovasz B, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, et al. Biosimilar infliximab in inflammatory bowel diseases: first interim re-

- sults from a prospective nationwide observational cohort. *Gastroenter.* 2015; 148: 5-865-6.
20. EMA. Abasria Insulin glargine: EPAR — Public assessment report. 2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion-Initial_authorisation/human/002835/WC500169353.pdf.
 21. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues (EMA/CHMP/BMWP/32775/2005 Rev. 1).
 22. Heinemann L, Home PD, Hompesch M. Biosimilar insulins: guidance for data interpretation by clinicians and users. *Diab Obes Metabol.* 2015; 17(10): 911-8.
 23. Shestakova MV, Vikulova OK. Biosimilars: presumption of «guilt». *Saharny diabet* 2011; (4): 91-9 (in Russian).
 24. Klimontov VV, Myakina NE. Biosimilar insulin analogues: what we need to know about them. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2015; 1(7): 28-34 (in Russian).
 25. EGA. Handbook on biosimilar medicines. 2012.
 26. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Annex 2. WHO Technical Report Series № 977, 2013.
 27. US Food and Drug Administration. Background information: lists of licensed biological products with reference product exclusivity and biosimilarity or interchangeability evaluations. 2014. Available from: <http://www.fdagov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411424.htm>.
 28. Niederwieser D, Schmitz S. Biosimilar agents in oncology-haematology: from approval to practice. *Eur J Haematol.* 2011; 86(4): 277-88.
 29. Mellstedt H. Clinical considerations for biosimilar antibodies. *EJC Suppl.* 2013; 11(3): 1-11.
 30. Biological preparations. Position of the Russian Association of Endocrinologists. *Saharny diabet* 2013; (3): 121-2 (in Russian).
 31. Shangin IV, Smirnov AS, Schneider AA. Interchangeability of drugs in Russia: problems and prospects. *Sovremennaya organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya* 2013; (3): 10-18 (in Russian).
 32. Vasilenko IA. Interchangeability of drugs: comparative aspects. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* 2014; 1(3): 146-52 (in Russian).
 33. Scott DL, Kingsley G. Clinical effectiveness of biologics in clinical practice. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(2): 115-6.
 34. Mitchell P, Korobelnik P, Lanzetta P, Holz FG, Prunte C, Schmidt-Erfurth U, et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol.* 2010; 94(1): 2-13.
 35. Pełka M, Broniarczyk-Dyła G. Zastosowanie leków biologicznych w dermatologii. *Post Dermatol Alergol.* 2007; 24(1): 35-41.
 36. Shankar S, Handa R. Biological agents in rheumatoid arthritis. *J Postgrad Med.* 2004; 50: 293-9.
 37. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, Ettinghausen CE, Tedgård U, van den Berg HM. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109(11): 4693-7.
 38. Richter B, Neises G, Bergerhoff K. Human versus animal insulin in people with diabetes mellitus: a systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002; 31: 723-49.
 39. Belousov DYU. Biosimilars — how are they similar? *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2006; (2): 80-3 (in Russian).
 40. Ermolenko VM, Filatova NN, Mihaylova NA, Hasabov NN. Recombinant human erythropoietin: original drugs and biosimilars. *Klinicheskaya nefrologiya* 2012; (2): 4-8 (in Russian).
 41. Soldatov AA, Avdeeva ZhI, Alpatova NA, Medunitsyn NV, Kiselevsky MV, Lysikova SL, et al. The aspects of biosimilar marketing approval process. *Biopreparaty* 2014; (4): 24-36 (in Russian).
 42. World Health Organization. Regulatory expectations and risk assessment for biotherapeutic products. WHO/RRA BT DRAFT/24 January 2014. Available from: http://www.who.int/biologicals/WHO_Risk_Assessment_for_Biotherapeutics_1st_PC_24_Jan_2014.pdf.
 43. Owens DR, Landgraf W, Schmidt A, Bretzel RG, Kuhlmann M. The emergence of biosimilar insulin preparations — a cause for concern? *Diab Technol Ther.* 2012; 14: 989-96.
 44. Joshi SR. Biosimilar peptides: need for pharmacovigilance. *J Assoc Phys India* 2011; 59: 44-7.
 45. Kuhlmann MK, Schmidt A. Production and manufacturing of biosimilar insulins: implications for patients, physicians, and health care systems. *Biosimilars* 2014; (4): 45-58.
 46. Friedrichs A, Bohnet J, Korger V, Adler S, Schubert-Zsilavec M, Abdel-Tawab M. Dose Accuracy and Injection Force of Different Insulin Glargine Pens. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7(5): 1346-53.
 47. Policy statement: Clarifying the appropriate regulatory pathway for subsequent entry low molecular weight heparins. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/brgtherap/applic-demanded/guides/lmwh-pol-3/hfmm-eng.php>.
 48. Guidance for sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs). Published by authority of the Minister of Health. Available from: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/brgtherap/applic-demanded/guides/seb-pbu/seb-pbu_2010-eng.php.

Authors

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky Boulevard, 8-2, Moscow, 127051, Russian Federation.

Soldatov AA. Chief expert of Office of expertise allergens, cytokines and other immunomodulators of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences.

Avdeeva ZhI. Chief expert of Office of expertise allergens, cytokines and other immunomodulators of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.

Olefir YuV. Director General. Doctor of Medical Sciences.

Merkulov VA. Deputy Director General for the expertise of drugs. Doctor of Medical Sciences, professor.

Bondarev VP. Director of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.