

Биоаналоги – преимущества и перспективы

А.А. Лиджиева¹, Е.А. Смолярчук¹, Е.А. Ельцова²

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

¹Научно-исследовательский институт Фармации

Отдел внедрения новых лекарственных средств

²Кафедра управления и экономики фармации

Biosimilars – advantages and prospects

A.A. Lidzhiyeva¹, E.A. Smolyarchuk¹, E.A. Eltsova²

The State Education Institute of Higher Professional Training

The First Sechenov Moscow State Medical University

Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

¹Scientific Research Institute of Pharmacy Department introduction of new medicines

²The Department of management and Economics of pharmacy

Биотехнология – стремительно развивающаяся отрасль современного естествознания, которая находит все большее применение в различных сферах деятельности, и особенно в медицине. Все активнее разрабатываются и внедряются в медицинскую практику новые биофармацевтики – лекарственные средства, полученные с помощью современных биотехнологий. Развитие технологий в области производства «подобных» лекарственных средств набирает все большие обороты и ведет к снижению стоимости и доступности препаратов. На биотехнологические препараты сейчас возлагают основные надежды как на более доступные средства борьбы с наиболее опасными неинфекционными заболеваниями современности, такими как рак, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезни накопления и др. В данном обзоре мы рассмотрим, чем же отличается оригинальное лекарственное вещество от дженерика, и что такое биоаналог. На сегодняшний день рынок биоаналогов активно развивается и имеет очень хорошие перспективы роста. По данным специалистов фармацевтической отрасли, в ближайшие годы биопрепараты составят не менее 50% всех лекарственных средств.

Ключевые слова: биоаналоги; дженерики; биотехнология; лекарственные средства; биотехнологические препараты.

Библиографическое описание: Лиджиева АА, Смолярчук ЕА, Ельцова ЕА. Биоаналоги – преимущества и перспективы. Биопрепараты 2015; (3): 21–24.

Biotechnology is a rapidly developing branch of modern science, which is increasingly used in various fields, especially in medicine. Increasingly developed and introduced into medical practice of new Biopharmaceuticals – medicines derived from modern biotechnology. The development of technology in the production of “similar” medicines is gaining momentum and leads to a reduction in the cost and availability of drugs. On biotech drugs now pinning major hopes on a more affordable means of combating the most dangerous non-communicable diseases of modernity, such as cancer, multiple sclerosis, Alzheimer’s disease, storage diseases, etc. In this review we will discuss what is the difference between the original medicinal substance from the generic, and what is the bioequivalent. To date, the biosimilars market is actively developing and has very good growth prospects. According to experts of the pharmaceutical industry in the coming years, the biologics will be at least 50% of all medicines.

Key words: biosimilars; generic drugs; biotechnology; pharmaceuticals; biotech drugs.

Bibliographic description: Lidzhiyeva AA, Smolyarchuk EA, Eltsova EA. Biosimilars – advantages and prospects. Biopreparation (Biopharmaceuticals) 2015; (3): 21–24.

Термины и определения

В настоящее время можно встретить два понятия биоаналог и биосимиляр. В целом это два взаимозаменяемых или синонимичных понятия, однако, правильнее будет говорить биоаналог. Согласно поправке от 22.12.2014 г. к Федеральному закону № 61 «Об обращении лекарственных средств». Так что такое биоаналог?

Биоаналоги – это аналоги биофармацевтических лекарственных средств, с близкой, но не идентичной исходной молекулой. Они представляют собой современные лекарственные препараты на основе белков, полученных путем биологического синтеза в клетках дрожжей и бактерий. Впервые понятие «аналогичный биологический лекарственный продукт» было использовано в Директиве 2003/63/ЕС (ч. 2, абз. 4), дополненной Директивой Европарламента и Евросоюза 2001/83/

ЕС (Европейский фармацевтический кодекс). Иногда эту категорию лекарственных препаратов называют также «биодженериками» или биосимилярами («similar biological medicinal product») [1].

Однако, это вряд ли верно, поскольку действующее вещество воспроизведенного биотехнологического препарата, в отличие от «классических» дженериков, не полностью идентично оригинальному веществу. Причиной неполной идентичности являются различные организмы, с помощью которых синтезируется целевой протеин, а также другие методы получения, очистки или иные способы гликозилирования. Все это влияет на фармакокинетику и иммуногенность. С точки зрения регуляторных органов, в частности FDA (Food and Drug Administration) и EMA (European Medicines Agency), эти препараты следует называть аналогами биотехнологических ЛС или биоаналогами [2].

В последнее время часто употребляется также термин follow-on-biologicals. Под ним понимают действительно новые, собственные разработки производителей по известным прототипам. Дженерики, химически воспроизведенные ЛС, являются по существу *аналогичными* лекарственными препаратами. В отношении же биотехнологически воспроизведенных ЛС используется термин «*подобный* биологический лекарственный продукт».

Развитие биотехнологических препаратов

Биотехнологические лекарственные препараты получают с помощью биообъектов, которые чаще всего представляют микроорганизмами, ферментами, растениями. Свое развитие они начали в 1940 году, когда английский бактериолог Х.У. Флори и биохимики Э. Чейн работали над выделением и промышленным производством пенициллина. Спустя почти 75 лет биотехнологические лекарственные препараты занимают большую часть рынка. В 2001 г. на долю биопрепаратов приходилось только 7% общего объема продаж «TOP 10» самых продаваемых препаратов. В 2012 г. этот показатель составил уже 71% [3].

Перспективы, которые открываются благодаря биотехнологии, объясняют такие темпы развития. Преимуществами биотехнологического производства являются возможность получения специфических соединений, которые не удается создать с помощью химического синтеза, проведение биотехнологических процессов в «мягких» условиях (при относи-

тельно невысоких температурах и давлениях), его экологичность (близость к естественным процессам, а также возможность использовать в качестве сырья отходы сельского хозяйства). Микроорганизмы, как биообъекты, имеют большую скорость роста, что позволяет синтезировать целевой продукт в больших количествах.

Кроме того, в настоящие годы истекает срок патентной защиты многих биотехнологических препаратов, что и способствует производству биоаналогов.

Основные отличия биоаналогов и дженериков

Воспроизведенное лекарственное средство (дженерик) – лекарственное средство, содержащее такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального лекарственного средства.

Таким образом, дженерик (воспроизведенный лекарственный препарат) – это ЛС, *аналогичное* оригинальному препарату, полученное с помощью химического синтеза. Для того, чтобы он был терапевтически эквивалентен запатентованному ЛС, необходимо лишь доказать идентичность химической формулы одного или нескольких действующих веществ и провести фармакокинетические исследования. Поскольку нет необходимости проводить в полном объеме клинические исследования, дженерики ниже по стоимости и быстрее выводятся на рынок.

Ситуация же с биоаналогами совершенно другая. Они представляют собой сложные пептидные молекулы, чаще всего синтезируемые микроорганизмами, с массой от десятков до сотен кДа. Белок может быть первичной, вторичной, третичной и четвертичной структуры, которая наиболее подвержена изменениям при незначительных модификациях технологического процесса. В отличие от химических молекул, взаимодействия внутри молекулы белка прогнозировать очень сложно.

Белковая природа молекулы также является причиной ее нестабильности: свойства препарата могут меняться под воздействием различных факторов (температура, давление, кислород, влияние вспомогательных веществ и упаковки) [4, 5].

Биотехнологическое производство

Биотехнологическое производство представляет собой многоэтапный и сложный процесс, схему которого можно представить в следующем виде: выделение необходимого участка ДНК, введение его в вектор, встраивание вектора в клетку-хозяина, скрининг и отбор рекомбинантных клеток для создания банка клеток, культивирование и получение целевого продукта, выделение и очистка, создание лекарственной формы.

По определению EMA, биопрепараты (*биоаналоги*) – это лекарственные средства, произведенные путем биотехнологических процессов с применением технологии рекомбинантной ДНК; метода контролируемой экспрессии генов, кодирующих выработку биологически активных белков, методом гибридных или моноклональных антител. Большинство протеинов подвергаются посттрансляционной модификации. Например, путем сплайсинга, повторов, замен аминокислот, олигомеризации, а также присоединения различных групп (гликозилирование, сульфатирование, фосфорилирование). Эти процессы

Таблица 1. Сравнение дженериков, биоаналогов и инновационных биотехнологических продуктов

Параметр сравнения	Инновационный (референтный) биотехнологический препарат	Биоаналог	Дженерик
Производство	Синтезируются в специализированных клеточных линиях Чувствительны к изменениям производственного процесса – используется дорогое и специализированное оборудование Трудно установить воспроизводимость		Получают путем химического синтеза Менее чувствительны к изменениям производственного процесса Воспроизводимость легко установить
Клинические исследования	Обширные клинические исследования, включая фазы I–III Требуется постоянный фармаконадзор и периодические обновления данных по безопасности		Часто только фаза III исследований Упрощенная процедура регистрации
Регуляторные аспекты	На данный момент не предназначены для «автоматической» замены	«Автоматическая» замена запрещена	Требуется доказательство биоэквивалентности На данный момент «автоматическая» замена разрешена

определяют как биологическую активность белка, так и микрогетерогенность [6].

Живые клеточные системы подвержены также и естественным изменениям, вследствие чего нельзя получить идентичный биотехнологический препарат. Можно произвести лишь подобный препарат, что и закреплено в терминологии – биосимиляр, биоаналог, биоподобный препарат, follow-on protein products («препарат, подобный белковым лекарственным средствам»). Поэтому безопасность и эффективность этих продуктов будет сильно зависеть от надежности контроля качества.

Система разработки и производства биосимиляров направлена на обеспечение эквивалентности референтному продукту. Для этого необходимо разрабатывать такие технологии, в результате которых различия будут не более значительны, чем после изменений производственных процессов оригинального продукта [7].

Области применения биоаналогов

К биотехнологическим препаратам относятся гормоны, цитокины, факторы свертывания крови, моноклональные антитела, ферменты, колониестимулирующие факторы, вакцины, антибиотики и препараты, созданные на базе клеток и тканей. Они используются при анемиях, лейкомиях, нейтропениях, при онкологии и в трансплантологии, при сахарном диабете, задержке роста, тромбозах и инфекциях. Производство лекарственных препаратов на основе моноклональных антител занимает второе место после вакцин, 80% из которых используется в онкологии [8].

Нормативно-правовая база

Европейское медицинское агентство по лекарственным средствам является ведущим регуляторным органом по разработке нормативных актов касательно биотехнологических лекарственных препаратов: Директива 2003/63/ЕС, Директива 2004/27/ЕС, Руководство по подобным биологическим лекарственным продуктам 2005 г. [9–13] В данных документах отражены общие понятия и положения по регулированию обращения биосимиляров. Также есть руководство по проведению доклинических и клинических исследований, контролю качества, оценке иммуногенности и приложения по вопросам доклинических и клинических исследований для отдельных классов биосимиляров:

- для соматропина;
- для инсулина;
- для гранулоцитарного колониестимулирующего фактора;
- для эритропоэтина;
- для моноклональных антител;
- для низкомолекулярных гепаринов;
- для интерферонов альфа.

Анализ сопоставимости должен показывать, что биоаналоги полностью идентичны по эффективности, безопасности и качеству оригинальному биотехнологическому препарату. Но даже при полном соблюдении технологии производства клиническая эффективность биоаналогов может отличаться даже от серии к серии. Поэтому, при их регистрации требуется проведение клинических исследований [14–16].

Однако и после регистрации необходимо также следить за безопасностью биоаналога, так как временные рамки клинических исследований не позволяют полностью выявить ряд побочных явлений и иммуногенность препарата. Так, при дли-

тельном применении рекомбинантных препаратов в организме пациентов вырабатываются антитела, которые нейтрализуют его.

Нормативно-правовая база в Российской Федерации до недавнего времени была не разработана. В ФЗ № 61 «Об обращении лекарственных средств» и не было закреплено понятие «биоаналог». Однако в настоящее время был принят проект поправок Федерального закона от 22 декабря 2014 г. «О внесении изменения в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», согласно которому биоаналоговое лекарственное средство (биоаналог) – биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения [17–22].

Будущее биоаналогов

Биотехнологические лекарственные средства внесли большой вклад в терапию тяжелых метаболических и дегенеративных заболеваний, таких как сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, псориаз, онкологические заболевания и др. Истечение сроков патентной защиты на большинство оригинальных биопрепаратов создало предпосылки к внедрению аналогичных биопрепаратов, так называемых биоаналогов. Среди основных факторов развития рынка биосимиляров называют умеренную цену по сравнению с оригинальными продуктами, широкую сферу применения, увеличение заинтересованности в них государства. Работа множества фармацевтических компаний над разработкой дженериков и биоаналогов дает возможность снизить стоимость лекарств и обеспечить большую доступность для населения.

Литература:

1. *The Commission of the European Communities (2003) Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. Official J Eur Union 2004; 47(L159): 46–94.*
2. *Misra A. Are biosimilars really generics? Expert Opin. Biol. Ther. 2010; 10(4): 489–4, Goldsmith D, Kuhlmann M, Covic A. Through the looking glass: the protein science of biosimilars. Clin Exp Nephrol. 2007; 11: 191–5.*
3. *Дугин И. На мировом фармрынке доминируют препараты. ФВ. Фармвестник. Available from: http://www.pharmvestnik.ru/pubs/lenta/obzory/na-mirovom-farmrynke-dominirujut-biopreparaty.html#U0wwwBFV_tc0 (дата обращения 15.01.2015)*
4. *Сазыкин ЮО, Орехов СН, Чакалева ИИ. Биотехнология. Учебное пособие для студентов высших учебных заведений. 2008.*
5. *Jenkins N, Murphy L, Tyther R. Post-translational modifications of recombinant proteins: significance for biopharmaceuticals. Mol Biotechnol. 2008; 39: 113–8.*
6. *Annex to Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology derived Proteins as Drug Substance – Non Clinical and Clinical Issues containing Recombinant Human Erythropoietin, CHMP/94526/05, March 2006.*
7. *Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Drug Substance – Non Clinical and Clinical Issues, EMEA/CHMP/BMWP/42832/05, February 2006.*
8. *Committee for medicinal products for human use (CHMP) Available from: <http://www.triskel.com/2%20Guideline%20biotech%20derived%20proteins.pdf> (дата обращения 15.01.2015)*
9. *Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use, 2012. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/05/WC500127960.pdf (дата обращения 14.04.2014).*
10. *Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues, CHMP/BMWP/403543/2010, May 2012.*
11. *Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant interferon alpha, CHMP/BMWP/102046/2006, October 2007.*
12. *IMS Health 2007 & 2009, Evaluate Pharma, Sandoz analysis.*

13. The European Parliament and the Council of the European Union (2004) Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Official J Eur Union 2004; 47 (L136): 34–57.
14. European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Drug Substance - Non Clinical and Clinical Issues, EMEA/CHMP/BMWP/42832/05, February 2006. Available from: www.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4283205en Accessed Sept 2, 2010.
15. Sahoo N, Choudhury, K, Manchikanti P. Manufacturing of biodrugs: need for harmonization in regulatory standards. *Biodrugs* 2009; 23: 217–29.
16. US Food and Drug Administration. Available from: www.fda.org. Accessed Sept 2, 2010.
17. Федерального закона от 24.12.2014 г. «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и в статью 333.32.1. части второй Налогового кодекса Российской Федерации».
18. Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006, December 2007.
19. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev., December 2012.
20. Об обращении лекарственных средств [Электронный ресурс]: Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 12.03.2014). Доступ из справ.-правовой системы «Консультант Плюс».
21. Guideline on Similar Biological Medicinal Products, CPMP/437/04, October 2005.
22. Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Алпатова НА, Медуницын НВ, Киселевский МВ, Лысыкова СЛ и др. Проблемы регистрации биологических неоригинальных лекарственных препаратов. *Биопрепараты* 2014; (4): 25–36.
10. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues, CHMP/BMWP/403543/2010, May 2012.
11. Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant interferon alpha, CHMP/BMWP/102046/2006, October 2007.
12. IMS Health 2007 & 2009, Evaluate Pharma, Sandoz analysis.
13. The European Parliament and the Council of the European Union (2004) Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Official J Eur Union 2004; 47 (L136): 34–57.
14. European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Drug Substance - Non Clinical and Clinical Issues, EMEA/CHMP/BMWP/42832/05, February 2006. Available from: www.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4283205en Accessed 02 September 2010.
15. Sahoo N, Choudhury, K, P. Manchikanti Manufacturing of biodrugs: need for harmonization in regulatory standards. *Biodrugs* 2009; 23: 217–29.
16. US Food and Drug Administration. Available from: www.fda.org. Accessed 02 September 2010.
17. Federal law dated 24.12.2014 G. «On amendments to the Federal law called “On circulation of medicines” and in article 333.32.1. part two of the Tax code of the Russian Federation» (in Russian).
18. Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006, December 2007.
19. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev., December 2012.
20. On circulation of medicines [Electronic resource]: Federal law dated 12.04.2010 N 61-FZ (as amended on 12.03.2014). Access from the Ref.-the legal system “Consultant Plus” (in Russian).
21. Guideline on Similar Biological Medicinal Products, CPMP/437/04, October 2005.
22. Soldatov AA, Avdeeva JI, Alpatova NA, Medunitsyn NV, Kiselev MV, Lysikova SL, et al. Problems with registration of biological unoriginal drugs. *Biopreparation (Biopharmaceuticals)* 2014; (4): 25–36 (in Russian).

References

1. The Commission of the European Communities (2003) Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. Official J Eur Union 2004; 47(L159): 46–94.
2. Misra A. Are biosimilars really generics? *Expert Opin. Biol. Ther.* 2010. № 10(4). P. 489–4. Goldsmith D, Kuhlmann M, Covic A. Through the looking glass: the protein science of biosimilars. *ClinExpNephrol.* 2007; 11: 191–5.
3. Dugin I. In the global pharmaceutical market is dominated by drugs. *PV. Farmwest.* Available from: [\(http://www.pharmvestnik.ru/publi/lenta/obzory/na-mirovom-farmrynke-dominirujut-biopreparaty.html#U0wwBFV_tc0\(15.01.2015\)\)](http://www.pharmvestnik.ru/publi/lenta/obzory/na-mirovom-farmrynke-dominirujut-biopreparaty.html#U0wwBFV_tc0(15.01.2015)) (in Russian).
4. Sazykin YO, Orekhov SN, Chakalova II. *Biotechnology. Textbook for students of higher educational institutions.* 2008 (in Russian).
5. Jenkins N, Murphy L, Tyther R. Post-translational modifications of recombinant proteins: significance for biopharmaceuticals. *Mol Biotechnol.* 2008; (39): 113–8.
6. Annex to Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology derived Proteins as Drug Substance – Non Clinical and Clinical Issues containing Recombinant Human Erythropoietin, CHMP/94526/05, March 2006.
7. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Drug Substance – Non Clinical and Clinical Issues, EMEA/CHMP/BMWP/42832/05, February 2006.
8. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Available from: [http://www.triskel.com/2%20Guideline%20biotech%20derived%20proteins.pdf\(15.01.2015\)](http://www.triskel.com/2%20Guideline%20biotech%20derived%20proteins.pdf(15.01.2015)).
9. Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use, 2012. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/05/WC500127960.pdf (accessed 14.04.2014).

Authors:

The State Education Institute of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov First Moscow State Medical University). Russian Federation, 119991, Moscow, ul. Trubetskaya 8, str. 2.
 Scientific Research Institute of Pharmacy Department introduction of new medicines.
 Smolyarchuk EA. Head of Department introduction of new medicines.
 Lidzhiyeva AA. Junior researcher of Department introduction of new medicines.
 Department of management and Economics of pharmacy
 Eltsova EA. Intern.

Об авторах

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России). Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубевская 8, стр. 2.
 Научно-исследовательский институт Фармации Отдел внедрения новых лекарственных средств.
 Смолярчук Елена Анатольевна. Заведующий отделом.
 Лиджиева Алевтина Анатольевна. Младший научный сотрудник отдела.
 Ельцова Елена Александровна. Интерн кафедры управления и экономики фармации.

Адрес для переписки: Смолярчук Елена Анатольевна; Smolyarchuk@mail.ru, Лиджиева Алевтина Анатольевна; saadq@yandex.ru

Поступила 14.04.2015 г.
 Принята 18.08.2015 г.