

Биосимиляры — препараты будущего

Ельцова Е.А., Раменская Г.В., Смолярчук Е.А., Бушманова А.В.

ГБОУ ВПО «Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова», г. Москва

Резюме. В статье изложены основные термины и определения, относящиеся к биосимилярам, дженерикам и оригинальным препаратам. Также описана краткая история возникновения и развития биотехнологической промышленности и препаратов, полученных с помощью биообъектов. Приведены основные различия между биосимилярами и дженериками, а также их отличия от инновационных лекарственных препаратов. Рассмотрен процесс биотехнологического производства и основные области применения биосимиляров. Проанализирована нормативно-правовая база Российской Федерации и Европейского Союза.

Ключевые слова: биосимиляр, биотехнология, биоаналог, подобный биологический лекарственный продукт, дженерики

Biosimilars — drugs of the future

Eltcova E.A., Ramenskaya G.V., Smolyarchuk E.A., Bushmanova A.V.

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow

Abstract. The article describes the basic terms and definitions relating to biosimilars, generics and original drugs. Also described a brief history of the origin and development of the biotechnology industry and drugs produced using biological objects. The main difference between biosimilars and generics, as well as their differences to innovative medicines. The process of biotechnological production, and main applications of biosimilars. It analyzed the legal framework of the Russian Federation and the European Union.

Keywords: biosimilar, biotechnology, bioanalogue, similar biological medicinal product, generic

Автор, ответственный за переписку:

Ельцова Е.А. — ГБОУ ВПО «Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова»; адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Введение

Биотехнология — стремительно развивающаяся отрасль современного естествознания, которая находит всё большее применение в различных сферах деятельности, и особенно в медицине. Всё активнее разрабатываются и внедряются в медицинскую практику новые биофармацевтики — лекарственные средства, полученные с помощью современных биотехнологий [1].

Биосимиляры — это аналоги биофармацевтических лекарственных средств, с близкой, но не идентичной исходной молекулой. Они представляют собой современные лекарственные препараты на основе белков, полученных путём биологического синтеза в клетках дрожжей и бактерий [4]. На биотехнологические препараты сейчас возлагают основные надежды как на средства борьбы с наиболее опасными неинфекционными заболеваниями современности (рак, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезни накопления и др.) [19].

Термины и определения

Воспроизведённые биологические лекарственные средства сегодня чаще всего называют биосимилярами (biosimilars). Этот термин возник в результате сокращения довольно длинного словосочетания, которым именуют эту категорию официальные документы («similar biological medicinal product»). Впервые понятие «аналогичный биологический лекарственный

продукт» было использовано в Директиве 2003/63/ЕС (ч.2, абз.4), дополнившей Директиву Европарламента и Евросоюза 2001/83/ЕС (Европейский фармацевтический кодекс) [20].

Под термином биосимиляр понимают полученное с помощью биотехнологий воспроизведённое лекарственное средство (ЛС), которое может быть разрешено к медицинскому применению после истечения срока действия патента на оригинальное активное вещество [3].

Иногда эту категорию лекарственных препаратов называют также «биодженериками».

Однако это вряд ли верно, поскольку действующее вещество воспроизведённого 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. Всё это влияет на фармакокинетику и иммуногенность.

С точки зрения регуляторных органов, в частности FDA (Food and Drug Administration) и EMA (European Medicines Agency, ранее EMEA), эти препараты следует называть аналогами биотехнологических ЛС или биоаналогами (biosimilars) [4].

В последнее время часто употребляется также термин Follow-on-Biologicals. Под ним понимают действительно новые, собственные разработки производителей по известным прототипам [4].

Дженерики, химически воспроизведённые ЛС, являются по существу *аналогичными* лекарственными препаратами. В отношении же биотехнологически воспроизведённых ЛС используется термин «*подобный* биологический лекарственный продукт». Хотя такого понятия («биосимиляр», «биоподобный лекарственный препарат») в российском законодательстве не закреплено.

Развитие биотехнологических препаратов

Биотехнологические лекарственные препараты получают с помощью биообъектов, которые чаще всего представлены микроорганизмами и ферментами (также это могут быть растения) [17].

Своё развитие они начали в 1940 году, когда английский бактериолог *Хоуард 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 объёма продаж TOP-10 самых продаваемых препаратов. В 2012 г. этот показатель составил уже 71% [4].

Перспективы, которые открываются благодаря биотехнологии, объясняют такие темпы развития.

Преимуществами биотехнологического производства являются возможность получения специфических соединений, которые не удаётся создать с помощью химического синтеза, проведение биотехнологических процессов в мягких условиях (при относительно невысоких температурах и давлениях), экологичность (т.к. близки 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. При этом в настоящее время истекает срок патентной защиты многих биотехнологических препаратов, что и способствует производству биосимиляров [1].

Основные отличия биосимиляров и дженериков

Воспроизведённое лекарственное средство (дженерик) — это 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 [2].

Таким образом, дженерик — 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 клинические исследования, дженерики ниже по стоимости и быстрее выводятся на рынок.

Ситуация же с биосимилярами совершенно другая. Они представляют собой сложные пептидные молекулы, чаще всего синтезируемые микроорганизмами, с массой от десятков до сотен кД. 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 [18].

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

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 [11].

По определению ЕМА, биопрепараты — это лекарственные средства, произведённые путём биотехнологических процессов с применением технологии рекомбинантной ДНК; метода контролируемой экспрессии генов, кодирующих выработку биологически активных белков,

Сравнение дженериков, биосимиляров и инновационных биотехнологических продуктов [4]

Таблица 1

Параметр сравнения	Инновационный биотехнологический препарат	Биосимиляр	Дженерик
Производство	<ul style="list-style-type: none"> • Синтезируются в специализированных клеточных линиях • Чувствительны к изменениям производственного процесса — используется дорогое и специализированное оборудование • Трудно установить воспроизводимость 		<ul style="list-style-type: none"> • Получают путём химического синтеза • Менее чувствительны к изменениям производственного процесса • Воспроизводимость легко установить
Клинические исследования	<ul style="list-style-type: none"> • Обширные клинические исследования, включая фазы I-III • Требуется постоянный фармаконадзор и периодические обновления данных по безопасности 		<ul style="list-style-type: none"> • Часто только фаза I исследований • Упрощённая процедура регистрации
Регуляторные аспекты	На данный момент не предназначены для «автоматической» замены	«Автоматическая» замена запрещена	<ul style="list-style-type: none"> • Требуется доказательство биоэквивалентности • «Автоматическая» замена разрешена

методом гибрид и моноклональных антител [10]. Большинство протеинов подвергаются посттрансляционной модификации. Например, путём сплайсинга, повторов, замен аминокислот, олигомеризации, а также присоединения различных групп (гликозилирование, сульфатирование, фосфорилирование). Эти процессы определяют как биологическую активность белка, так и микрогетерогенность [12].

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 надёжности контроля качества [16, 21].

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.

Области применения биосимиляров

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.

Нормативно-правовая база

Европейское медицинское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) является ведущим регуляторным органом по разработке нормативных актов касательно биотехнологических лекарственных препаратов: Директива 2003/63/ЕС, Директива 2004/27/ЕС [21], Руководство по подобным биологическим лекарственным продуктам 2005 г. В данных документах отражены общие понятия и положения по регулированию обращения биосимиляров. Также есть руководства по проведению доклинических и клинических исследований, контролю качества, оценке иммуногенности и приложения по вопросам доклинических и клинических исследований для отдельных классов биосимиляров для:

- соматропина [7];
- инсулина [9];
- гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [5];

- эритропоэтина [6];
- моноклональных антител [14];
- низкомолекулярных гепаринов [13];
- интерферонов альфа [15].

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

Однако и после регистрации необходимо также следить за безопасностью биосимиляра, т.к. временные рамки клинических исследований не позволяют полностью выявить ряд побочных явлений и иммуногенность препарата. Так, при длительном применении рекомбинантных препаратов в организме пациентов вырабатываются антитела, которые нейтрализуют его.

Нормативно-правовая база в России пока не разработана. В ФЗ №61 не закреплено понятие «биоаналог». Однако в настоящее время существует проект поправок Федерального закона от 21 января 2013 г. «О внесении изменения в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и в статью 333.32.1. части второй Налогового кодекса Российской Федерации», согласно которому биоаналоговое лекарственное средство (биоаналог) — биологическое лекарственное средство, схожее с оригинальным биологическим лекарственным средством по технологии производства, фармацевтической субстанции (комбинации фармацевтических субстанций), лекарственной форме, показаниям к применению и поступившее в обращение с соблюдением прав интеллектуальной собственности на оригинальное лекарственное средство [3].

Будущее биосимиляров

Биотехнологические лекарственные средства внесли большой вклад в терапию тяжёлых 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 биосимиляров.

Согласно данным прогноза продаж фармацевтического рынка на 2014 год молекулы биопрепаратов, дающие около 40% мировых продаж потеряют патентную защиту к 2015 г. Ожидается, что к 2020 г. продажи биосимиляров превысят 100 млрд \$.

Среди основных факторов развития рынка биосимиляров называют умеренную цену по сравнению с оригинальными продуктами, широкую сферу применения, увеличение заинтересованности в них государства.

Литература

1. На мировом фармрынке доминируют биопрепараты URL:http://www.pharmvestnik.ru/pubs/lenta/obzory/na-mirovom-farmrynke-dominirujut-biopreparaty.html#.U0wwBFV_tc0.
2. 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».
3. Проект Федерального закона от 21.01.2013 г. «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и в статью 333.32.1. части второй Налогового кодекса Российской Федерации».
4. Biosimilars: a overview. http://www.researchgate.net/publication/228730641_Biosimilars_an_overview.
5. Annex to Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology derived Proteins as Drug Substance — Non Clinical and Clinical Issues containing Recombinant Granulocyte Colony-Stimulating Factor, CHMP/31329/05, February 2006. URL: www.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/3132905en
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. URL: www.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452605en. Accessed 02 September 2010.
7. Annex to Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology derived Proteins as Drug Substance— Non Clinical and Clinical Issues containing Recombinant Human Growth Hormone, CHMP/94528/05, February 2006. URL: www.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452805en.
8. Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006, December 2007. URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf.
9. 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. URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/12/WC500136392.pdf.
10. Guideline on Similar Biological Medicinal Products, CPMP/437/04, October 2005. URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf (дата обращения 14.04.2014).
11. 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. URL: <http://www.triskel.com/2%20Guideline%20biotech%20derived%20proteins.pdf>.
12. 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. URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/05/WC500127960.pdf (дата обращения 14.04.2014).
13. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Low-molecular Weight Heparins. Draft released for consultation in April 2008. URL: www.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/11826407en.
14. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies — non-clinical and clinical issues, CHMP/BMWP/403543/2010, May 2012. URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf.
15. Guideline on similar biological medicinal products containing recombinant interferon alpha, CHMP/BMWP/102046/2006, October 2007. URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003931.pdf.
16. IMS Health 2007 & 2009, Evaluate Pharma, Sandoz analysis.
17. *Jenkins N., Murphy L., Tyther R.* Post-translational modifications of recombinant proteins: significance for biopharmaceuticals. // *Mol. Biotechnol.* — 2008. — № 39. — P. 113—118.
18. *Misra A.* Are biosimilars really generics? // *Expert Opin. Biol. Ther.* — 2010. — № 10(4). — P. 489—494.
19. *Goldsmith D., Kuhlmann M., Covic A.* Through the looking glass: the protein science of biosimilars. // *ClinExpNephrol.* 2007;11: 191—195.
20. *Sahoo N., Choudhury K., Manchikanti P.* Manufacturing of biodrugs: need for harmonization in regulatory standards. // *Biodrugs.* 2009;23: 217—229.
21. 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. // *In Official Journal of the European Union.* — L159. — P. 46—94.
22. 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. // *In Official Journal of the European Union,* L136, pp. 34—57.