

Сравнительные исследования аналогов биотехнологических лекарственных препаратов

О. Б. Талибов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Московский государственный
медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Делегатская ул., д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация

Резюме. В статье описаны особенности разработки и исследования аналогов биотехнологических препаратов. Цель работы — анализ путей проведения сравнительных исследований биотехнологических лекарственных препаратов и основных подходов к оценке совокупности полученных в этих исследованиях данных. В работе отмечено, что вариабельность химических и фармакологических характеристик биотехнологических препаратов значительно выше, чем низкомолекулярных лекарственных препаратов. Проанализированы причины этого явления, описаны механизмы, лежащие в основе микрогетерогенности белковых молекул, в первую очередь посттрансляционная модификация. Влияние последней на фармакокинетические параметры, фармакодинамику и иммуногенность сложных белковых молекул повышает вариабельность показателей и затрудняет проведение исследований биоэквивалентности. Процесс исследования аналогов биотехнологических лекарств кроме тестирования биоэквивалентности должен включать сравнительные исследования фармакодинамики, изучение терапевтической эквивалентности и иммуногенности. Показано, что оценка сопоставимости препаратов должна осуществляться на основании изучения совокупности представленных данных, что требует более гибкого, а иногда индивидуального подхода со стороны регуляторных органов.

Ключевые слова: биотехнологические лекарственные препараты; моноклональные антитела; биоаналоги; микрогетерогенность; посттрансляционная модификация; фармакокинетика; фармакодинамика; клинические исследования

Для цитирования: Талибов ОБ. Сравнительные исследования аналогов биотехнологических лекарственных препаратов. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(2):93–100. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-2-93-100>

***Контактное лицо:** Талибов Олег Букарович; oleg.talibov@gmail.com

Comparative Studies of Biosimilar Medicinal Products

O. B. Talibov

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
20/1 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russian Federation

Abstract. The article describes specific aspects of biosimilars research and development. The aim of the study was to analyse the ways to conduct comparative studies of biotechnological medicinal products and the main approaches to the assessment of the obtained data. The paper highlights that biotechnological products are associated with a much higher potential variability of chemical and pharmacological characteristics than small molecules. The author analyses the reasons of this phenomenon, describes mechanisms underlying the microheterogeneity of protein molecules, primarily post-translational modification. The latter has an impact on the pharmacokinetic parameters, pharmacodynamics and immunogenicity of complex protein molecules, which increases the variability of test results and makes it difficult to conduct bioequivalence studies. In addition to bioequivalence studies, biosimilars research should include comparative studies of pharmacodynamics, evaluation of therapeutic equivalence and immunogenicity. Assessment of the medicines comparability should be based on the analysis of all data provided, which requires a more flexible and sometimes individual approach on the part of regulatory authorities.

Key words: biotechnological medicinal products; monoclonal antibodies; biosimilars; microheterogeneity; post-translational modification; pharmacokinetics; pharmacodynamics; clinical trials

For citation: Talibov OB. Comparative studies of biosimilar medicinal products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(2):93–100. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-2-93-100>

***Corresponding author:** Oleg B. Talibov; oleg.talibov@gmail.com

Идея использования биологических лекарственных препаратов, от вакцин и инсулина до эритропоэтинов и интерферонов, не нова, опыт их медицинского применения насчитывает уже несколько десятков лет. Успехи трансляционной медицины последних лет, породившие открытие и совершенствование новых методов промышленного получения биомолекул с направленной активностью, привели к взрывообразному росту количества биологических лекарств.

Согласно дефинициям, приведенным в Правилах проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (ЕАЭС)¹ (далее Правила ЕАЭС), биологические лекарственные препараты — это лекарственные препараты, действующее вещество которых произведено и выделено из биологического источника, и для характеристики свойств и контроля качества которых необходимо сочетание биологических и физико-химических методов анализа с оценкой производственного процесса и методов его контроля (концепция «продукт — есть процесс»). Среди таких препаратов выделяют биотехнологические лекарственные препараты, производимые с использованием технологии рекомбинантных ДНК, контролируемой экспрессии генов, кодирующих выработку биологически активных белков, а также гибридных технологий, моноклональных антител или других биотехнологических процессов.

К настоящему времени многие из коммерческих биологических препаратов уже потеряли свою патентную защиту, что привело к необходимости оценки эквивалентности выходящих на рынок воспроизведенных препаратов, которые ввиду существенных отличий от воспроизведенных препаратов низкомолекулярных соединений получили особое название — биоаналогичные или биоподобные лекарственные препараты. Для описания подобных биоаналогов в 2004 г. в европейское законодательство был введен термин «биоподобный продукт» (similar biological medicinal product)², или сокращенно — «биосимиляр» (biosimilar). Первый биоаналог, соматропин, был зарегистрирован в Евросоюзе в 2006 г.³ На сегодняшний день на рынках разных стран было выведено около четырех десятков биоаналогов [1, 2].

Согласно строгому определению, данному в Правилах ЕАЭС, «биоаналогами являются биологические лекарственные препараты, которые содержат версию действующего вещества зарегистрированного биологического оригинального

(референтного) препарата, и для которых продемонстрировано сходство (подобие) на основе сравнительных исследований с оригинальным (референтным) препаратом по показателям качества, биологической активности, эффективности и безопасности».

В отличие от препаратов, действующим веществом которых являются низкомолекулярные соединения (получаемые методом химического синтеза или выделяемые из природных источников), характеристики биотехнологических лекарственных препаратов отличаются потенциально высокой вариативностью химических и фармакологических параметров конечного продукта, в том числе произведенного даже одним производителем. Проблемы могут быть связаны как с использованием разных клеточных линий, разными условиями культивирования продуцентов и контаминацией вещества продуктами их жизнедеятельности, так и с особенностями посттрансляционной модификации получаемого белка, подробное описание которой будет дано ниже.

В случае модификации оригинального производственного процесса производитель обычно предоставляет результаты исследований сопоставимости характеристик продуктов, полученных с помощью исходного и модифицированного процессов. При разработке биоаналогичного препарата производитель должен провести исследования сопоставимости в рамках оценки биоподобия, представляющие собой комплекс фармацевтических и биологических испытаний, а также доклинических и клинических исследований, направленных на подтверждение отсутствия клинически значимых различий между оригинальным и биоаналогичным лекарственными препаратами⁴.

Цель работы — описание путей проведения сравнительных исследований биотехнологических лекарственных средств (как оригинальных, так и воспроизведенных) и основных подходов к оценке совокупности полученных в этих исследованиях данных.

ОСНОВНЫЕ РАЗЛИЧИЯ БИОАНАЛОГОВ И ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЕЩЕСТВ

Природа низкомолекулярных лекарственных препаратов определяет то, что характеристики конечного продукта в целом не зависят от параметров производства. Условия процесса производства действующих веществ могут влиять на профиль род-

¹ Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза. Утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89.

² European Commission Directive 2003/63/EC amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, on the Community code relating to medicinal products for human use. 25 June 2003.

³ Omnitrope, European Public Assessment Report, 12 April 2006.

Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000607/WC500043692.pdf.

⁴ Там же.

ственных и производных примесей, полиморфные формы и распределение частиц по размеру, однако структура низкомолекулярного вещества и его биологические свойства от процесса производства не зависят. Поэтому для регистрации воспроизведенных препаратов достаточно продемонстрировать наличие фармацевтической эквивалентности и эквивалентной биодоступности (биоэквивалентности). Первое определяет идентичность входящего в состав лекарства действующего вещества (включая стереохимические свойства) и профиля примесей, а второе — близкие к оригинальному препарату параметры поступления действующего вещества к своей мишени (биодоступности), для определения которых достаточно, как правило, изучения характеристик абсорбции действующего вещества после однократного приема препаратов разных производителей.

Биологические препараты включают в себя лекарства разных групп: эритропоэтины, интерфероны, колониестимулирующие факторы, инсулины, другие гормоны белкового происхождения, факторы свертывания крови, низкомолекулярные гепарины, вакцины, гибридные белки, моноклональные антитела, ферменты. Большинство биологических молекул в клинической практике являются рекомбинантными белками, которые, в отличие от низкомолекулярных веществ, обладают вариабельностью, зависящей как от особенностей продуцента, так и от условий производства, хранения и применения (в том числе используемых растворителей и упаковки). Несмотря на то, что современные технологии позволяют достоверно воспроизводить белковые молекулы на уровне первичной структуры (аминокислотной последовательности), трудности при создании биоаналогов связаны со следующими аспектами:

- сложностью точного повторения мельчайших особенностей структуры белковой молекулы;
- недостатками аналитических методов, которые позволили бы с высокой точностью эти особенности оценить и сравнить [3];
- отсутствием полного понимания, как различия физико-химических параметров (которые неизбежны) влияют на показатели клинической эффективности и безопасности, что и влечет за собой необходимость оценки клинической значимости таких различий.

Одной из типичных причин различий, казалось бы, идентичных белковых молекул (под идентичностью подразумевается одинаковая аминокислотная последовательность) является так называемая посттрансляционная модификация (ПТМ) белков, которая, наряду с альтернативным сплайсингом,

обуславливает разнообразие белков в клетке. Предполагается, что ПТМ подвергается большинство известных белков человека; при этом один и тот же белок может иметь различные ПТМ. Такие модификации могут определять стабильность белка в клетке, регулировать биологическую активность, влиять на взаимодействия с другими биологическими макромолекулами, опосредовать иммуногенность. ПТМ могут быть как необходимым условием созревания белка в качестве биологически активной единицы, так и приводить к его инактивации [4].

Распространенными примерами посттрансляционной модификации являются:

- N- или O-гликозилирование — присоединение углеводного фрагмента, как правило, к остаткам аспарагина, лизина, серина или треонина;
- гликирование — неферментное присоединение восстанавливающей формы углеводов к аминокетогруппам белков;
- ацетилирование — присоединение ацетильной группы ($-\text{COCH}_3$) к α -аминогруппе полипептидной цепи;
- метилирование — присоединение метильной ($-\text{CH}_3$) группы, обычно к лизину или аргинину;
- фосфорилирование — присоединение фосфатной ($-\text{H}_2\text{PO}_4$) группы, как правило, к остаткам серина, треонина или тирозина.

Другими посттрансляционными процессами, приводящими к модификации, могут быть модификации главной цепи, причиной которых являются гидролиз пептидной связи, присоединение других функциональных групп (например, йодирование, сульфонирование, пренилирование, S-пальмитирование), окисление, деамидирование и дезаминирование и т. д.

Изменение третичной и четвертичной структуры белков может быть связано с разрывом (восстановлением) и образованием (окислением) дисульфидных связей. Также возможны модификации, связанные с ковалентным присоединением других небольших белковых структур, например убиквитина и SUMO-белков (Small Ubiquitin-like Modifier) [4, 5].

Перечисленные механизмы посттрансляционной модификации лежат в основе микрогетерогенности получаемых продуктов. Этот термин обозначает ситуацию, когда в любом образце биологического препарата, полученного из одного источника и максимально очищенного от родственных примесей, некоторые структурные параметры варьируют, то есть препарат представляет собой смесь целевого белка и родственных веществ⁵. Понятие микрогетерогенности распространяется не только

⁵ Родственная примесь — структурная версия целевого белка, профиль эффективности или безопасности которой хуже, чем у целевого белка. Родственное вещество — структурная версия целевого белка, профиль эффективности или безопасности которого схож с целевым белком.

на белковые молекулы, о которых в основном идет речь в настоящей статье, но и на полисахариды (например, гепарины).

Степень микрогетерогенности, присущая препаратам даже внутри одной промышленной серии, может увеличиваться при сравнении между собой различных серий и, предположительно, оказывается еще выше при выпуске продукта на разных производственных площадках [6]. Необходимо принимать во внимание, что микрогетерогенность потенциально способна не только изменять фармакокинетические и фармакодинамические свойства препарата, но может повлиять и на иммунный ответ организма [7].

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БИОАНАЛОГОВ И ОРИГИНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В отличие от стандартного тестирования эквивалентности воспроизведенных препаратов (низкомолекулярных веществ) сравнительная оценка биоподобия биологических препаратов предусматривает более сложный процесс. На него влияют особенности биоаналогов, а именно:

- отсутствие единой надежной лабораторной методики, которая позволила бы сделать заключение о влиянии микрогетерогенности, посттрансляционных модификаций и возможных контаминаций на биоподобие сравниваемых продуктов;
- высокая вариабельность фармакокинетических параметров изучаемых продуктов, например различия в зависящем от протеаз клиренсе белкового препарата, связанном с различиями в профиле гликозилирования тестового и референтного препаратов;
- иммуногенность продуктов, приводящая к частичному связыванию их антителами, возможностью вызывать реакции гиперчувствительности;
- различия в связывании с мишенями;
- невозможность полностью исключить повышение аффинитета к другим мишеням, возникающее ввиду непредсказуемого влияния посттрансляционных модификаций на активность, либо возникающее в связи с этим изменение силы связи с основной мишенью.

Таким образом, заключение об эквивалентности препаратов биологического происхождения, полученное на основе сравнения их качественного и количественного состава (фармацевтическая эквивалентность) и сходства биодоступности (биоэквивалентность), является недостаточным для признания биоаналогичности.

Как правило, в обязательную программу сравнительного изучения биологических препаратов с целью подтверждения сопоставимой фармакодинамики и токсичности включается цикл доклинических исследований, спектр которых зависит от наличия потенциально значимых качественных

и количественных различий между биоаналогичным и референтным препаратами. В частности, если результаты комплексных *in vitro* исследований доказывают эквивалентность биологической активности биоаналога и инновационного биологического лекарственного препарата и не обнаруживают статистически значимых количественных различий, доклинические исследования *in vivo* не проводятся.

Кроме изучения фармакокинетики при проведении клинических исследований необходимым является проведение сравнительной клинической оценки фармакодинамических параметров биоаналогичного и оригинального продуктов (например, динамика конкретного биологического маркера его действия), клинической эффективности препаратов по влиянию на основные параметры эффективности, принятые для данной группы лекарств, сравнительное изучение иммунного ответа (формирование препарат-специфичных антител) и безопасности.

Особенности изучения сравнительной фармакокинетики биотехнологических препаратов. Общепринятым дизайном изучения воспроизведенных препаратов является перекрестный дизайн, когда один и тот же субъект исследования принимает как испытуемый, так и референтный препарат. Подобный подход позволяет нивелировать влияние фактора межсубъектной вариабельности на фармакокинетические параметры. Основными факторами, влияющими на разброс данных, получаемых в этом эксперименте, являются различия между самими препаратами и различия между субъектами в период первого и второго приемов. Другими факторами вариабельности, такими как влияние последовательности приемов испытуемого и референтного препаратов, зачастую можно пренебречь.

В исследовании биоаналогов такой подход далеко не всегда является приемлемым. Тому есть несколько причин:

- биотехнологические препараты обладают длительным периодом полувыведения ($t_{1/2}$). В ситуации, когда этот показатель составляет, например, 14 сут, следующее дозирование можно провести по истечении периода отмывки ($5t_{1/2} - 7t_{1/2}$), который даже при кинетике первого порядка может составить от двух до трех месяцев. Изменения в организме добровольца за три месяца могут существенно повысить внутрисубъектную вариабельность фармакокинетических параметров;
- введение белковых препаратов может приводить к формированию иммунного ответа к ним. В результате при повторном введении часть препарата будет опсонизирована, что может повлиять на скорость его элиминации из организма, а в случае применения препарата у пациентов и на его клиническую эффективность. Различные иммуногенные

свойства необходимо принимать во внимание также при переводе пациента с оригинального препарата на аналогичный и наоборот;

- многие биотехнологические препараты не могут вводиться здоровым добровольцам из этических соображений (это небезопасно, тем более с учетом длительности их циркуляции в организме). При введении пациентам основное течение заболевания и связанные с ним изменения организма приводят к еще большему, чем у здорового добровольца, повышению внутрисубъектной вариабельности (связанной не только с прогрессированием или регрессированием основной болезни, но и с различной в разные периоды сопутствующей терапией, а также возможными хирургическими вмешательствами);

- в случае с опухолями необходимо учитывать, что мишень-опосредованный клиренс биотехнологических препаратов может напрямую зависеть от клеточной массы опухоли, которая с высокой долей вероятности будет различной в двух периодах дозирования.

Таким образом, большинство сравнительных исследований фармакокинетики биотехнологических препаратов представляют собой исследования с параллельным дизайном (при котором одна группа субъектов получает испытуемый препарат, а вторая — референтный). Значительная часть исследований требует включения пациентов. Исключения составляют препараты, которые могут быть введены здоровым добровольцам без создания дополнительного риска для последних, например трастузумаб [8] и бевацизумаб [9], в исследованиях с параллельным дизайном у добровольцев-мужчин. Особенностью приведенных в качестве примера исследований была достаточно большая для исследований биоэквивалентности выборка: 132 и 102 добровольца соответственно. Размер выборки был продиктован параллельным дизайном, при котором основной вклад в разброс данных вносит межсубъектная вариабельность, значения которой всегда выше внутрисубъектной. Препараты с более коротким периодом полувыведения после первого применения, например ритуксимаб, теоретически позволяют провести исследование с перекрестным дизайном, однако в этом случае для минимизации возможного вреда для здоровых добровольцев выбирается очень низкая доза, параметры фармакокинетики которой не всегда демонстрируют линейность при увеличении дозы [10].

Описанные выше сложности при проведении сравнительных фармакокинетических исследований не всегда позволяют провести исследование на биоэквивалентность отношений значений средних геометрических площади под фармакокинетической кривой (AUC) и максимальной концентрации (C_{max}) в пределах привычных 90 % доверительных интервалов. Основная вариабельность

показателей может наблюдаться именно при оценке AUC , так как при внутривенном введении на показатель максимальной концентрации действует значительно меньше факторов, чем при пероральном применении препарата. В свою очередь, даже при сходных концентрациях в момент окончания инфузии препарата скорость его элиминации (как мишень-опосредованный, так и мишень-независимый клиренс) во многом зависит не только от возможной микрогетерогенности самого продукта, но и от свойств организма (активность протеаз, масса опухоли и т. д.). Обратная ситуация может наблюдаться, когда биотехнологический препарат вводится под кожу. В этом случае более уязвимым в плане потенциального разброса показателя становится C_{max} . Следует также учитывать, что оценка сопоставимости является более сложной, поскольку помимо абсорбции диспозиция (распределение и элиминация) биоаналога может отличаться от таковой референтного препарата. В связи с этим при оценке биоаналога по фармакокинетическим показателям помимо абсорбции должны исследоваться процессы распределения и элиминации (например, плазменный клиренс, объем распределения, период полувыведения).

При сравнении фармакокинетических параметров следует иметь в виду, что многие биотехнологические препараты имеют широкое терапевтическое окно (сходную эффективность при большом разбросе концентрационных параметров), поэтому различия AUC и C_{max} не всегда однозначно свидетельствуют в пользу различий терапевтического эффекта.

Регуляторные требования ЕАЭС в отсутствие обоснования иного предусматривают исследование на биоэквивалентность по первичному параметру $AUC_{0-\infty}$ (в случае многократного введения по параметру AUC_{0-t} кривая усечена до момента второго введения (рис. 1)) в стандартных пределах 90 % ДИ (доверительные интервалы) от 0,8 до 1,25 для биотехнологических препаратов, вводимых внутривенно. В случае подкожного введения появляется дополнительный первичный параметр C_{max} . Прочие параметры фармакокинетики, такие как кажущийся объем распределения (V_d), период полувыведения ($t_{1/2}$), клиренс (Cl), а также площадь под кривой в равновесном состоянии AUC_{τ} , могут изучаться и описываться, но расцениваются в качестве вторичных и дополнительных параметров и не берутся за основу тестирований биоэквивалентности. В исследованиях с многократным введением в качестве вторичного параметра тестирования биоэквивалентности рекомендуется использовать не C_{max} , оцениваемую после первого введения, а показатели стационарного состояния $C_{ss,min}$ и $C_{ss,max}$. Вместе с тем, если клиренс биологического препарата носит нелинейный характер, значения параметров для подтверждения

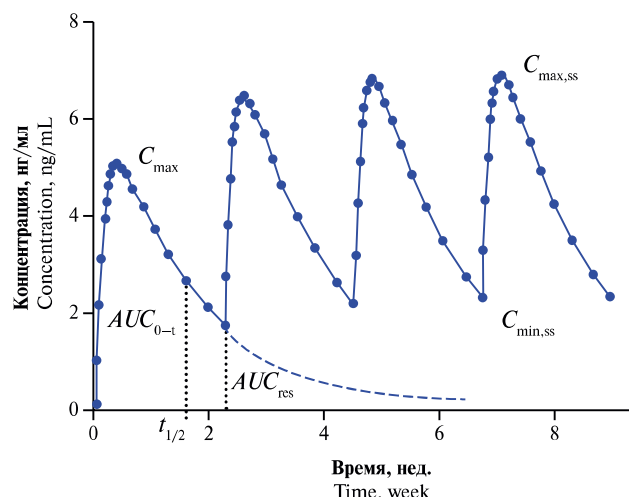


Рис. 1. Моделирование фармакокинетической кривой препарата с периодом полувыведения, равным 12 суткам. $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t}$ (площадь под фактически определенной кривой) + AUC_{res} (площадь под рассчитанной частью кривой)

Fig. 1. The pharmacokinetic model of a drug with a 12-day half-life. $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t}$ (area under the measured curve) + AUC_{res} (area under the extrapolated part of the curve)

биоаналогичности, характеризующих клиренс, включая частичные AUC , сильно повышаются⁶.

Регуляторные требования Евразийского экономического союза (ЕАЭС), Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA), Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) допускают расширение пределов, в которых оценивается биоэквивалентность, однако этот подход должен иметь научное обоснование. В качестве такого могут обсуждаться, например, крайне высокие показатели межсубъектной вариабельности, требующие включения в исследование нескольких сотен субъектов. Подобная ситуация может привести к тому, что на фоне доказанной терапевтической эквивалентности не удастся доказать сопоставимую биодоступность в рамках общепринятых пределов доверительных интервалов в связи с исходно очень высокой межсубъектной вариабельностью основных параметров фармакокинетики. В теории такая вариабельность способна вызвать затруднения при доказательстве биоэквивалентности даже для разных серий одного и того же препарата, производимого на одной и той же производственной площадке. При этом следует помнить, что допустимые потенциальные различия фармакокинетических параметров должны оправдываться широким терапевтическим окном лекарства (то есть значительным различием между минимальной эффективной и минимальной токсической концентрациями).

Сравнительное изучение фармакодинамики и эффективности биотехнологических препаратов.

В случае биологических лекарственных препаратов сходный фармакокинетический профиль может не гарантировать идентичности клинического эффекта и сходной переносимости. Микрогетерогенность может не иметь последствий для процессов распределения и элиминации, однако способна влиять на связь с мишенями и иммунные реакции. Эти особенности диктуют необходимость наряду с фармакокинетикой изучать и фармакодинамику препарата.

Несмотря на успехи трансляционной медицины, многие выделенные биомаркеры до сих пор не признаны в качестве валидированных суррогатных маркеров клинической активности лекарств, поэтому оценка кривых «доза — ответ» или «доза — концентрация — ответ» носит во многом вероятностный характер, хотя и служит важным вспомогательным параметром, позволяющим оценить воздействие препарата на мишень.

Ограниченные возможности этих исследований обусловлены следующими факторами:

- классические кривые оценки зависимости «концентрация — ответ» имеют S-образную форму. Нижняя часть кривой представляет собой пологий подъем, когда нарастание концентрации действующего вещества до определенного порога не дает выраженного ответа. Следующая часть, линейная (для логарифмически преобразованных показателей), описывает нарастание ответа на фоне нарастания дозы. В верхней части кривая приобретает асимптотический характер, при котором дальнейшее наращивание дозы не приводит к усилению эффекта. Подобные характеристики могут быть достаточно легко воспроизведены в условиях доклинической лаборатории, однако использование этого подхода у человека нередко этически не оправдано, так как требует применения различных, в том числе заведомо малоэффективных, доз на этапе наращивания концентрации. Высокие же дозы соответствуют асимптотической части кривой, то есть ситуации, когда нарушается линейное взаимоотношение «концентрация — ответ» (рис. 2);

- использование белковых препаратов у пациентов может быть сопряжено с формированием иммунного ответа, который способен исказить данные фармакодинамического исследования в ближайшей перспективе (повлиять на линейность нарастания эффекта), а также привести к сенсibilизации человека к препарату в случае его дальнейшего использования (даже при условии введения в малых дозах).

С учетом недостаточной информативности фармакодинамических исследований для оценки сопоставимости эффекта биотехнологических ле-

⁶ European Medicines Agency. Clinical pharmacology and pharmacokinetics: questions and answers. Q&A 7.1.

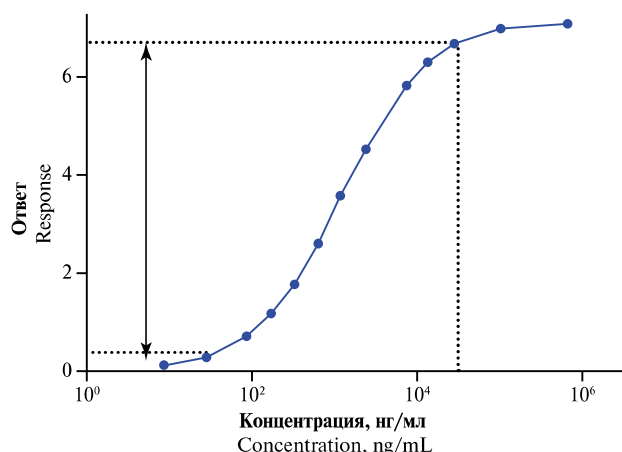


Рис. 2. Моделирование кривой «концентрация — ответ». Участок линейной зависимости силы ответа от логарифма концентрации указан стрелками

Fig. 2. The «dose — response» model. The segment of linear relationship between the response and the logarithm of concentration is pointed by arrows

карств проводятся сравнительные клинические исследования. В качестве параметров эффективности в таких исследованиях используются стандартные параметры, принятые для оценки действенности фармакотерапии конкретной патологии. Идеальной представляется ситуация, когда клиническое сопоставление биоаналога с оригинальным препаратом проводится в условиях исследования, сходного с тем, на основании которого оригинальный препарат был зарегистрирован. Однако эта возможность зачастую не может быть реализована ввиду изменения подходов как к стратегии лечения целевой патологии, так и к количественной оценке эффекта [11].

В отличие от сравнительных исследований низкомолекулярных веществ, в которых может тестироваться гипотеза не меньшей эффективности (для демонстрации используется оценка одностороннего доверительного интервала, превосходство тестируемого препарата над референтным все равно приводит к выводу о не меньшей эффективности), сравнительное изучение терапевтического эффекта биоаналогов предусматривает тестирование гипотезы эквивалентности. Это связано с тем, что микрогетерогенность теоретически может изменять свойства препарата в сторону усиления его эффекта. Причиной могут быть повышение аффинитета к мишеням, улучшенная фармакокинетика, появление дополнительных мишеней и т. д. В этом случае дальнейшая разработка препарата идет по пути позиционирования его в качестве «биобеттера» (biobetter) — сходного биологического препарата с улучшенными свойствами, то есть, в сущности, не биоаналогичного, но нового лекар-

ства [12], что влечет за собой необходимость реализации полноценной программы разработки нового лекарства.

Очевидным преимуществом проведения полномасштабных исследований терапевтической эквивалентности является возможность получения данных о переносимости, профиле безопасности препарата в условиях его реального терапевтического применения у пациентов, а также о его иммуногенном потенциале при многократном введении. Более того, в соответствии с рекомендациями ЕМА⁷ и Всемирной организации здравоохранения⁸ возможна и даже желательна оценка показателей фармакокинетической, иммуногенной и терапевтической эквивалентности в рамках одного клинического исследования. Такой подход позволяет оценить влияние фармакокинетических показателей и образования антител к препарату (при их наличии) на терапевтическую эффективность и безопасность препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время мы переживаем период расцвета биотехнологий, и совершенно очевидно, что количество биологических препаратов, которые появятся в ближайшее время на рынке, будет непрерывно расти. Если подходы по регистрации и допуску на рынок воспроизведенных препаратов «малых молекул» во многом сформированы и унифицированы, то регуляторные подходы к оценке сходства биомолекул формируются на наших глазах.

Аналитические методы, применяемые для анализа низкомолекулярных соединений, не меняются уже десятилетия, тогда как сравнительная аналитическая оценка биоаналогов и оригинальных препаратов требует альтернативных и более комплексных подходов. Зачастую изучение биоподобия препаратов ставит новые вопросы и позволяет выявить и описать новые свойства оригинальных препаратов, например существенную микрогетерогенность различных серий одного и того же препарата, влияющую на их фармакокинетические свойства. В качестве примера такой микрогетерогенности можно привести Эрбитукс (цетуксимаб), площади под фармакокинетической кривой которого различаются на 22 % (90 %, доверительные интервалы 6–38 %) для препаратов, зарегистрированных в зонах ответственности FDA и ЕМА⁹.

Вышеописанные особенности доклинической и клинической разработки биоподобных препаратов обязывают производителя к проведению более длительных, а также более комплексных и трудоемких исследований, что определяет как меньшую скорость появления биоаналогов, так и меньшую

⁷ Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BWP/42832/2005 Rev1. 2014.

⁸ Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs). WHO 2016.

⁹ FDA Approved Drug Products. Erbitux. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125084s269lbl.pdf.

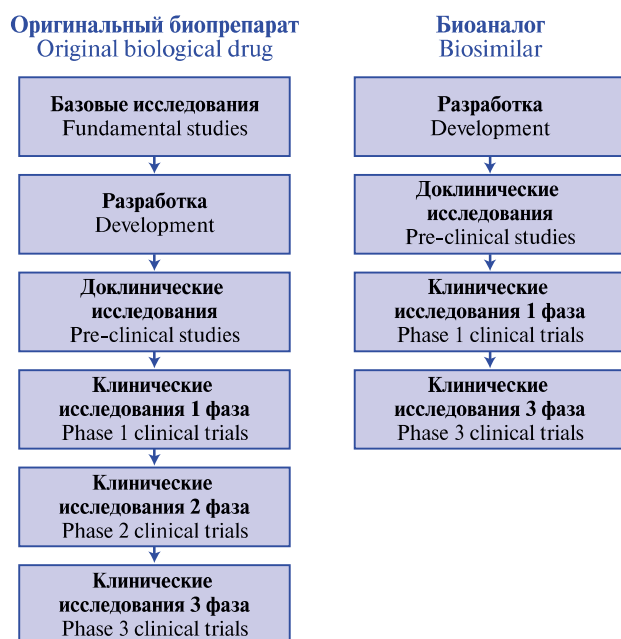


Рис. 3. Фазы разработки и исследования оригинального биопрепарата и биоаналога

Fig. 3. Development stages and studies of the original biological drug and the biosimilar

разницу в стоимости между оригинальным и воспроизведенным препаратами (рис. 3). Эти же сложности требуют более гибкого (а иногда индивидуального) подхода со стороны регуляторов.

Современные регуляторные требования создают условия для более тщательного тестирования биоаналогов, что в конечном итоге, при условии качественного проведения исследований и предоставления доступа к результатам этих исследований широкой врачебной и научной общественности, может повысить доверие к выпускаемому на рынок продукту.

Благодарности. Автор выражает благодарность и глубокую признательность Ш.З. Арчуадзе (АО «Р-Фарм»), Р.Р. Ниязову (ООО «Центр научного консультирования») и В.О. Талибову (BMC, Uppsala University) за советы и ценные замечания, сделанные в ходе работы над этой статьей.

Acknowledgements. The author is very grateful to Sh.Z. Archuadze (JSC R-Pharm), R.R. Niyazov (Centre of Scientific Advice, ООО) and V.O. Talibov (BMC, Uppsala University) for their advice and valuable comments made during preparation of this article.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schiestl M, Zabransky M, Sörge F. Ten years of biosimilars in Europe: development and evolution of the regulatory pathways. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1509–15. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S130318>
- Mielke J, Jilma B, Jones B, Koenig F. An update on the clinical evidence that supports biosimilar approvals in Europe. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(7):1415–31. <https://doi.org/10.1111/bcp.13586>
- Warren JB. Generics, chemisimilars and biosimilars: is clinical testing fit for purpose? *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(1):7–14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04323.x>
- Walsh G, Jefferis R. Post-translational modifications in the context of therapeutic proteins. *Nat Biotechnol.* 2006;24(10):1241–52. <https://doi.org/10.1038/nbt1252>
- Knorre DG, Kudryashova NV, Godovikova TS. Chemical and functional aspects of posttranslational modification of proteins. *Acta Naturae.* 2009;1(3):29–51. PMID: 22649613
- Eleryan MG, Akhiyat S, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. Biosimilars: potential implications for clinicians. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:135–42. <https://doi.org/10.2147/CCID.S91691>
- Camacho LH, Frost CP, Abella E, Morrow PK, Whittaker S. Biosimilars 101: considerations for U.S. oncologists in clinical practice. *Cancer Med.* 2014;3(4):889–99. <https://doi.org/10.1002/cam4.258>
- Waller CF, Vutikullird A, Lawrence TE, Shaw A, Liu MS, Baczkowski M, et al. A pharmacokinetics phase 1 bioequivalence study of the trastuzumab biosimilar MYL-14010 vs. EU-trastuzumab and US-trastuzumab. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(10):2336–43. <https://doi.org/10.1111/bcp.13689>
- Knight B, Rassam D, Liao S, Ewesuedo R. A phase I pharmacokinetics study comparing PF-06439535 (a potential biosimilar) with bevacizumab in healthy male volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77(4):839–46. <https://doi.org/10.1007/s00280-016-3001-2>
- Schoergenhofer C, Schwameis M, Firbas C, Bartko J, Derhaschnig U, Mader RM, et al. Single, very low rituximab doses in healthy volunteers — a pilot and a randomized trial: implications for dosing and biosimilarity testing. *Sci Rep.* 2018;8(1):124. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17934-6>
- Markus R, Liu J, Ramchandani M, Landa D, Born T, Kaur P. Developing the totality of evidence for biosimilars: regulatory considerations and building confidence for the healthcare community. *BioDrugs.* 2017;31(3):175–87. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0218-5>
- De Mora F. Biosimilar: what it is not. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(5):949–56. <https://doi.org/10.1111/bcp.12656>

ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

Талибов Олег Букарович, канд. мед. наук, доцент. Oleg B. Talibov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6381-2450>

Статья поступила 18.12.2018
После переработки 21.01.2019
Принята к печати 24.05.2019

Article was received 18 December 2018
Revised 21 January 2019
Accepted for publication 24 May 2019