

# Оригинальные и аналоговые биопрепараты: СХОЖИ, НО НЕ ИДЕНТИЧНЫ?

*Появление рекомбинантной технологии поставило на поток производство разнообразных протеинов для использования в терапевтических целях. В 2000-х гг. сроки действия патентной защиты на многие оригинальные биологические фармацевтические препараты начали истекать, и фармкомпании, специализирующиеся на производстве дженериков, решили попробовать себя в новой области – в создании биоаналогов. Однако последние при идентичности основной молекулы отличаются по методам очистки, стабилизации и другим параметрам, что может оказать влияние на эффективность и токсичность. О проблемах создания и изучения биоаналогов, об их использовании в онкологии, в частности при лечении нейтропении, говорили участники симпозиума «Профилактика и лечение фебрильной нейтропении», организованного компанией «Тева» для гостей XIV Российского онкологического конгресса.*

## Современные рекомендации по профилактике и лечению фебрильной нейтропении

Симпозиум открыл доклад проф. Вадима Вадимовича ПТУШКИНА (д.м.н., руководитель отделения подростковой и возрастной гематологии и онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, ГКБ им. С.П. Боткина, Москва).

Химиотерапия в современной онкологии наряду с оперативным пособием и лучевым воздействием остается одним из важнейших компонентов лечения. Ее совершенствование идет как по пути повышения эффективности, так и снижения токсичности, то есть повреждающего действия цитостатиков на нормальные ткани и функции организма. Большинство химиопрепаратов (алкилирующие, антрациклины, антиметаболиты) повреждают быстро делящиеся клетки. В эту категорию, помимо опухолевых, попадают нормальные клетки тканей с высокой регенеративной

активностью, например клетки костного мозга. Цитостатическое повреждение стволовых кроветворных клеток приводит к снижению содержания лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов в крови. Самым опасным при этом является развитие нейтропении, так как нейтрофилы представляют собой один из главных компонентов естественной защиты организма против инфекции. Глубина и длительность нейтропении, развивающейся после химиотерапии, в значительной степени определяет количество жизнеопасных инфекционных осложнений. Инфекция, развившаяся на фоне нейтропении, чрезвычайно опасна. По данным Klastersky, смертность от нее составляет около 10%. При этом начальная инфекция вызывает гибель 2% больных, а прогрессирование опухоли вкупе с последующими инфекционными эпизодами определяют летальность еще у 8% пациентов. Новые



таргетные противоопухолевые препараты (моноклональные антитела, блокаторы рецепторов эпидермального фактора роста) чаще лишены миелотоксичности, однако до 90% пациентов по-прежнему получают традиционные цитостатики. Кроме того, и для ряда таргетных препаратов (миелотарг; блокаторы тирозинкиназ) характерно развитие нейтропении и тромбоцитопении.

Риск развития нейтропении и инфекции заставляет врачей сокращать дозы препаратов или увеличивать интервалы между циклами химиотерапии, что значительно снижает



## Профилактика и лечение фебрильной нейтропении

ет интенсивность лечения. По различным данным, до 73% больных с неходжкинскими лимфомами получали отсрочку очередного введения цитостатиков на 7 и более дней в связи с нейтропенией. Результаты популяционного исследования адъювантной химиотерапии у больных с раком молочной железы в США и Европе свидетельствуют о том, что практически каждая третья пациентка получает химиотерапию с интенсивностью менее 85% от запланированной в связи с развитием нейтропении. В еще большей степени эти факты характерны для лечения пожилых пациентов. В то же время снижение запланированной интенсивности химиотерапии может значительно сократить безрецидивную и общую выживаемость больных. Одной из главных причин снижения дозоинтенсивности в этих исследованиях было неназначение или позднее назначение милоцитоксинов – гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального фактора роста (Г/ГМ-КСФ). Эти белки способны стимулировать пролиферацию предшественников нейтрофилов и макрофагов, ускоряя восстановление содержания этих клеток после химиотерапии. Кроме того, Г-КСФ модулирует некоторые функции нейтрофилов, усиливая противомикробный ответ. Эти свойства позволили использовать рекомбинантный Г-КСФ с целью предупреждения инфекционных осложнений при высоком риске развития нейтропении после химиотерапии. Метаанализ результативности применения Г/ГМ-КСФ для предупреждения нейтропении и инфекции после химиотерапии, проведенный Николь Кудерер в 2007 г., полностью подтвердил их

эффективность. На материале 17 контролируемых исследований, включивших около 3,5 тыс. пациентов, было показано, что назначение Г-КСФ снижает риск фебрильной нейтропении после химиотерапии у пациентов с солидными опухолями на 56%, ранней летальности на 45% и инфекционной летальности на 47%. Токсичность при использовании милоцитоксинов была незначительной. Что же препятствует более широкому применению Г-КСФ в клинической практике? В первую очередь их высокая стоимость. Первоначальная фармакоэкономическая модель применения Г-КСФ при первичной профилактике нейтропении и инфекции показала их выгоду в случае риска фебрильной нейтропении 40% и выше. Эта выгода складывается из экономии на затратах, связанных с обследованием и лечением инфекции у этих больных. В последние годы стоимость подобного лечения возросла, и стало экономически целесообразно применять препараты этой группы при риске фебрильной нейтропении 20% и выше. В еще большей степени снизить затраты на профилактику инфекции может сокращение стоимости Г-КСФ, связанное с разработкой его биоаналогов, которые существенно дешевле оригинального препарата. К сожалению, этот путь не лишен недостатков, в первую очередь связанных с технологическими трудностями разработки и производства сложных белковых молекул. Сделать точную копию белка практически невозможно в связи с особенностями их производства, поэтому в каждом случае биоаналога мы имеем дело, по сути, с новым оригинальным препаратом, обладающим своей активностью, токсичностью и иммуногенностью.

Эти особенности заставили многие страны принять жесткие правила регистрации препаратов данной группы, прибегая к повторным широким клиническим испытаниям. Подобная практика представляется разумной с точки зрения отрицательного опыта, который успел накопиться за 10 лет интенсивного использования био-препаратов в медицине. Известны случаи, когда не только применение биоаналога, но и изменение лекарственной формы оригинального белка (использование модифицированного стабилизатора) существенно увеличивало иммуногенность, что приводило к тяжелейшим клиническим осложнениям. Президент Европейской группы по трансплантации костного мозга EBMT обратился в 2010 г. с открытым письмом, где призвал к использованию только тех препаратов Г-КСФ, которые прошли тщательную клиническую проверку и эффективность и безопасность которых не подлежит сомнению. Таким образом, широкое применение Г-КСФ для профилактики и лечения нейтропенической инфекции существенно снижает риск инфекции и связанной с ней летальности. Разработаны принятые ASCO и EORTC алгоритмы применения милоцитоксинов для первичной (риск фебрильной нейтропении 20% и выше, пожилой возраст, сопутствующие заболевания) и вторичной (инфекция на предшествующем курсе химиотерапии) профилактики инфекции у онкологических больных, получающих химиотерапию. В то же время использование биоаналогов, прошедших всестороннее тестирование, позволило бы снизить затраты на лечение и увеличить долю больных, которым назначаются эти эффективные препараты.

Онкология

### ТеваГрастим® – первый биоаналог филграстима с доказанной клинической эффективностью и безопасностью

Появившиеся более 20 лет назад биологические продукты совершили настоящую революцию, и сегодня мы уже можем говорить об эре биоаналогов. Чтобы оценить

масштаб и значение данных препаратов, достаточно сказать, что объем рынка в этом сегменте достигает 10–15 млрд долларов. Стоимость курса терапии одного пациента со-

ставляет от 15 до 50 тыс. долларов в год, и очевидно, что высокая цена инновационных лекарств является лимитирующим фактором. Однако в 2010–2012 гг. заканчивается период



патентной защиты по ряду препаратов. На рынок выйдут дженерики. С одной стороны, это позитивный процесс, так как терапия станет доступней, но при этом есть и ряд опасений, поскольку на рынок, как отметил проф. В.В. Птушкин, активно проникают препараты с неподтвержденной клинической эффективностью и безопасностью.

В этой связи актуальным стало выступление Елены Владимировны АРТАМОНОВОЙ (д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва), в котором она на примере препарата ТеваГрастим® рассказала о том, каким критериям должен соответствовать «правильный» биоаналог.

«Когда речь идет о биологических фармацевтических препаратах, – уточнила Е.В. Артамонова, – специалисты имеют в виду лекарственные средства, получаемые методом биотехнологии, который принципиально отличается от традиционной фармакологии. С одной стороны, биотехнологические препараты имеют несомненные преимущества в эффективности, так как в основе их создания лежит рациональный дизайн, заключающийся в первоначальном исследовании физиологических путей, определении основного белка-передачи сигнала и получении молекулы, специфически взаимодействующей с конкретной мишенью. Результатом является лекарство, обладающее селективным и целенаправленным механизмом

действия. С другой стороны, биотехнология использует живые организмы, их системы или продукты их жизнедеятельности. Данное обстоятельство является ключевым моментом, поскольку живое не может быть абсолютно стандартизовано. В этой особенности биологических препаратов заключается их преимущество и одновременно опасность».

Разработка, производство и регистрация низкомолекулярных препаратов-дженериков – простой и хорошо отработанный процесс. Если дженерик повторяет оригинальное вещество по физико-химическим свойствам, а фармакокинетические и фармакодинамические исследования на здоровых добровольцах подтверждают его эквивалентность, дорога на фармацевтический рынок открыта. Эта концепция неприменима к процессу введения в клиническую практику аналогов биопрепаратов – продуктов геной инженерии, так как с учетом большой молекулярной массы (тысячи килодальтон) и трехмерной структуры белка очень сложно создать точную копию молекулы, обладающую идентичной биологической активностью и иммуногенностью, особенно при производстве в промышленном масштабе. Далее докладчик подробно остановилась на многоступенчатом производственном биофармпроцессе, от которого в значительной степени зависят качество, безопасность и эффективность биотехнологических продуктов. Высокая инновационная технологичность, сложность синтеза молекул, различия в источнике получения белка, в процессах экстракции, очистки и приготовления лекарственных форм делает практически невозможным полное воспроизведение оригинальной технологии. Как следствие, биоаналоги не могут быть точной копией исходного продукта: даже при идентичности структуры молекул возможны отличия в биологической активности и эффективности явлений, включая иммуногенность. Введение биопрепарата может привести к развитию патологического

иммунного ответа организма, этот ответ зависит не только от самой молекулы, но и от качества активной субстанции, то есть в данном случае белка, и особенно от качества его очистки. Используя препараты с неподтвержденной клинической эффективностью и безопасностью, мы можем говорить не только о непредсказуемости клинической эффективности биоаналога, но и о серьезных токсических или иммунологических осложнениях.

Опасную ситуацию можно предотвратить, если изменить действующую процедуру регистрации биоаналогов. «Процесс одобрения оригинального инновационного препарата очень сложен и включает в себя характеристику молекулы, доклинические исследования, а также клинические испытания I, II и III фазы, – комментирует докладчик. – При регистрации биоаналога необходимы доказательства его структурной идентичности, сопоставимости физико-химических свойств, доклинические исследования на животных, а также исследования безопасности на здоровых добровольцах и оценка эффективности по основному показанию. Сейчас, к сожалению, все дальнейшие показания, которые были доказаны для инновационного препарата, автоматически переходят на биоаналог. Кроме того, от производителя не требуется длительный постмаркетинговый мониторинг для выявления нежелательных явлений, связанных с использованием биоаналога в широкой популяции пациентов, что может привести к непредсказуемым последствиям для конкретного больного».

Тем не менее среди биоаналогов есть действительно безопасные и эффективные препараты. Так, в феврале 2008 г. Европейская медицинская ассоциация (ЕМА) одобрила лекарственный препарат ТеваГрастим® (аналог филграстима), созданный специалистами международной группы промышленных биотехнологий корпорации «Тева».

Далее Е.В. Артамонова рассказала об истории создания этого препарата. Его разработка началась более десяти-



## Профилактика и лечение фебрильной нейтропении

ти лет назад учеными Sikor Biotech – литовского подразделения корпорации «Тева». В течение этого периода проводились широкомасштабные исследования, и сегодня мы смело можем сказать, что ТеваГрастим® разработан в полном соответствии с регуляторными требованиями ЕМЕА в отношении биоаналогов Г-КСФ (основное требование – сравнимая с инновационным оригинальным препаратом эффективность и безопасность в соответствующей популяции пациентов).

В результате проведенной работы была подтверждена полная идентичность ТеваГрастима® и оригинального филграстима (Нейпоген®) по молекулярной структуре и всем физико-химическим характеристикам. Последующие доклинические исследования по фармакокинетике, фармакодинамике, токсикологии и фармакологии безопасности также продемонстрировали аналогичность всех изучаемых параметров, включая связывающую способность ТеваГрастима® с человеческим рецептором Г-КСФ и его ростовые свойства. Два

слепых рандомизированных исследования I фазы по сравнению ТеваГрастима® и Нейпогена® у здоровых добровольцев подтвердили абсолютную сопоставимость эффективности и безопасности препаратов, а количество участников (56 и 144) и особенности дизайна, включавшего два перекрестных периода, две дозы препаратов и оценку различных путей введения (п/к и в/в), не позволяют усомниться в полученных результатах. Доказано, что показатели абсолютного числа нейтрофилов и CD34+ клеток для сравниваемых препаратов были одинаковыми, а повторные введения переносились одинаково хорошо.

Наконец, основной этап клинических исследований касался изучения эффективности и безопасности ТеваГрастима® по сравнению с Нейпогеном® в целевой подгруппе пациентов, куда входили больные злокачественными новообразованиями, получающие миелосупрессивную терапию. Три больших международных, многоцентровых, слепых, плацебоконтролируемых

рандомизированных исследования III фазы по профилактике и лечению нейтропении у больных раком молочной железы (n = 348), раком легкого (n = 240) и неходжкинскими лимфомами (n = 92) продемонстрировали, что ТеваГрастим® имеет равную с Нейпогеном® эффективность в отношении уменьшения выраженности тяжелой нейтропении и снижения частоты фебрильной нейтропении и, по крайней мере, такую же безопасность, как и оригинал. Эти выводы были подтверждены проведенным метаанализом, включавшим результаты лечения 608 пациентов. Таким образом, на сегодняшний день ТеваГрастим® – единственный препарат, гарантирующий присутствие оригиналу эффективность и безопасность.

«Более того, компания-производитель ведет серьезный пострегистрационный контроль безопасности своего препарата: никаких случаев неблагоприятных явлений до сих пор зарегистрировано не было», – заключила Е.В. Артамонова. ☺

## Дискуссия



Участники симпозиума согласились с тем, что аналоги биологических препаратов могут быть эффективно использованы в лечении онкологических заболеваний. В то же время клиницисты крайне озабочены ситуацией, сложившейся на отечественном фармрынке. Опасения онкологов сформулировал председатель симпозиума проф. Сергей Алексеевич ТЮЛЯНДИН (д.м.н., зам. директора, зав. отделением клинической фармакологии ГУ РОНЦ РАМН, Москва):

– В 2006 г. ЕМА утвердила новые требования к регистрации биоаналогов, включающие доклинические и клинические сравнительные исследования, а также дополнительный мониторинг нежелательных явлений в течение первого года применения в клинической практике. В законодательстве ЕС биоаналог трактуется как продукт, отличный от дженерика, поскольку последний представляет собой высокомолекулярный белок, вследствие чего нет уверенности в его достаточном соответствии оригинальному препарату.

У меня, как у врача, возникает вопрос: почему в Европе и в США заставляют изучать биоаналоги как новые препараты, а в России – нет? Мне известен отечественный препарат, который зарегистрировали лишь на основании исследования всего 28 больных, получивших стандартную химиотерапию по поводу рака молочной железы.

На основании этого исследования был сделан вывод об идентичности изучаемого препарата и оригинального и даны рекомендации по применению его в клинике для профилактики и лечения фебрильных нейтропений у больных на фоне химиотерапии. Не получено сведений о возможности применения его у детей, которые часто нуждаются в поддержке Г-КСФ при проведении интенсивных режимов химиотерапии, нет данных о возможности его назначения для восстановления кроветворения у больных, перенесших высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией костного мозга, и т.д. Завтра этот биоаналог придет к нам в клиники как препарат спасения. И если этот препарат окажется не таким, каким его объявил производитель, пациенты погибнут. Таким образом, внедрять в клиническую практику необходимо лишь препараты, прошедшие строгую проверку, соответствующую международным стандартам.