



Применение биоаналогов генно-инженерных биологических препаратов при ревматических заболеваниях

Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина

Адрес для переписки: Дмитрий Евгеньевич Каратеев, dekar@inbox.ru

Роль таргетной терапии хронических иммуновоспалительных заболеваний, в частности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), значительно возросла за последние несколько лет.

Для повышения доступности такого лечения необходимо расширять фармацевтический рынок за счет производства неоригинальных препаратов после истечения срока действия патента на оригинальные средства. В отношении ГИБП таковыми являются биоаналоги. Крупнейшие фармкомпании мира производят 20 биоаналогов ГИБП, зарегистрированных для применения при ревматических заболеваниях. В настоящее время три из них зарегистрированы в России, причем два (биоаналог ритуксимаба – препарат Ацеллбия® и биоаналог инфликсимаба) производятся российскими биофармацевтическими компаниями. В обзоре рассмотрены вопросы разработки и регистрации биоаналогов. Представлены результаты клинических исследований их эффективности при ревматических заболеваниях, проанализированы особенности назначения (выпуска рецепта, перевод пациентов с оригинального препарата на неоригинальный и др.).

Ключевые слова: генно-инженерные биологические препараты, биоаналог, ревматические заболевания

Введение

Генно-инженерные биологические препараты, такие как ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), анти-В-клеточный препарат (ритуксимаб), блокатор активации Т-лимфоцитов (абатацепт), ингибитор интерлейкина (ИЛ) 6 (тоцилизумаб), позволяют достаточно эффективно контролировать активность иммуновоспалительных заболеваний у пациентов с недостаточным ответом на патогенетическую терапию первой линии. Речь, в частности, идет о больших

ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом (АС), псориатическим артритом (ПсА), псориазом (Пс), ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), системными болезнями соединительной ткани, воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Так, на фоне активной терапии метотрексатом (препарат первой линии) в дозе 25 мг/нед в сочетании с глюкокортикостероидами только 40–50% пациентов достигают ремиссии или низкой активности заболевания. В то же время

последующее применение таргетной терапии ГИБП или ингибиторами янус-киназы в сочетании с метотрексатом позволяет добиться успеха у 75% пациентов [1]. Роль таргетных препаратов, в частности ГИБП, значительно возросла после принятия в качестве основной цели лечения РА и других хронических иммуновоспалительных заболеваний «достижение клинической ремиссии или как минимум низкой активности болезни» (Treat to Target – T2T) [2, 3], что нашло отражение в международных [4] и отечественных [5] клинических рекомендациях. Согласно данным Российского регистра больных ревматоидным артритом [6], частота назначения ГИБП составила 28,6% при средней продолжительности болезни 9,86 года.

В настоящее время вопрос о доступности ГИБП стоит очень остро. В первую очередь это связано с высокой стоимостью лечения. Так, в год на одного пациента, получающего ингибитор ФНО, тратится от 10 000 до 30 000 долл. США [7]. Это приводит к огромной нагрузке на бюджет системы здравоохранения в частности и страны в целом.

В 2017 г. в нашей стране ГИБП и таргетных синтетических препаратов было закуплено на 10 643,39 млн руб. Большая часть указанной суммы израсходована на приобретение инфликсимаба (ИНФ), адалимумаба (АДА), ритуксимаба (РТМ), этанерцепта (ЭЦ) [8]. Учитывая тенденцию к повышению распространенности иммуновоспалительных забо-



леваний, в первую очередь за счет РА и спондилоартритов, в ближайшем будущем можно прогнозировать увеличение потребности в ГИБП [9].

Высокая стоимость биологических препаратов стала существенным препятствием к получению эффективного лечения в экономически нестабильных и развивающихся странах [10]. Например, в Венгрии доля пациента с РА, которые лечились биологическими препаратами, в два раза ниже, чем в странах Евросоюза [10, 11]. Одним из способов снижения стоимости лечения является производство неоригинальных препаратов (генерики, или дженерики), что возможно только по истечении срока действия патентов на оригинальные лекарственные средства. Необходимо отметить, что благодаря генерикам стоимость лечения нередко уменьшается в несколько раз.

Согласно международному стандарту, генерик – это лекарственный продукт с доказанной фармацевтической, биологической и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату [12]. Данный термин применяется к относительно низкомолекулярным веществам, которые производятся путем традиционного химического синтеза и для которых может быть доказана идентичность основного действующего вещества (субстанции), а также биоэквивалентность фармакокинетических характеристик. К сожалению, даже в этом случае, особенно при регистрации генериков по упрощенной схеме, существует вероятность поставки на фармацевтический рынок некачественных препаратов [12, 13]. Ситуация с аналогами ГИБП значительно сложнее. В отношении неоригинальных ГИБП применяется англоязычный термин «biosimilars», то есть биологически подобные. В отечественной литературе для их обозначения используются термины «биоаналоги», «биосимиляры», «биоподобные средства»,

«воспроизведенные биологические препараты», «биофармацевтические препараты» [14].

Федеральным законом от 22.12.2014 № 429-ФЗ [15] введены следующие термины:

- биотехнологические лекарственные препараты – лекарственные препараты, производство которых осуществляется с использованием биотехнологических процессов и методов (в том числе ДНК-рекомбинантной технологии, технологии контролируемой экспрессии генов, кодирующих биологически активные белки в прокариотах и эукариотах, включая измененные клетки млекопитающих), гибридного метода и метода моноклональных антител*;
- биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (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.

Таким образом, согласно указанному закону аналогом термина «biosimilars» является термин «биоаналог».

ГИБП, биоаналог и биотерапевтический продукт

ГИБП относятся к белковым биофармацевтическим препаратам, которые существенно отличаются от других крупных молекул. Это вещества, получаемые не химическим, а биологическим методом с использованием специальных клеточных линий, которые культивируют в строго контролируемых условиях. Посттрансляционные модификации белковых молекул ГИБП (например, гликозилирование и образование молекулярной складчатой конформации) также должны строго контролироваться. Правильная структура белка гарантирует достижение

В настоящее время вопрос о доступности ГИБП стоит очень остро. В первую очередь это связано с высокой стоимостью лечения. Так, в год на одного пациента, получающего ингибитор ФНО, тратится от 10 000 до 30 000 долл. США. Это приводит к огромной нагрузке на бюджет системы здравоохранения в частности и страны в целом

необходимой биологической активности [16].

Молекулы ГИБП – моноклональные антитела (например, АДА) и гибридные молекулы, несущие растворимые рецепторы (например, ЭЦ). Их клинический профиль зависит от таких факторов, как конформационная структура, иммуногенность и взаимодействие с целевыми антигенами. Кроме того, он очень чувствителен к изменениям не только последовательности аминокислот, но и к молекулярным посттрансляционным изменениям, а также к наличию возможных примесей. Поскольку биоаналог не производится так же, как референтный препарат (используются другие клеточные линии, другие условия производства, может отличаться технология очистки и пр.), незначительные молекулярные различия в огромных молекулах иммуноглобулинов почти неизбежны [10]. С течением времени аналитические характеристики оригинальных ГИБП также могут существенно меняться. Это может быть обусловлено различными объективными факторами, в том числе масштабированием производства, оптимизацией процесса очистки белка [14], особенно при изменении технологии производства [17]. Поэтому процесс разработки биоаналогов значительно ближе к процессу разработки оригинального препарата,

* Соответствует понятию ГИБП в отечественной литературе.



Таблица 1. Сравнение процессов разработки и внедрения оригинального препарата и биоаналога

Этап разработки и внедрения	Референтный препарат	Биоаналог
Научная концепция и обоснование разработки препарата	+	-
Методики производства и контроля качества	+	-
Физико-химическая и биологическая аналитика	+	+
Преคลินิกa (модели, животные, фармакодинамика)	+	+
Фаза I (добровольцы – фармакокинетика, фармакодинамика)	+	+
Фаза II (доказательство эффективности)	+	-
Фаза III (подтверждение эффективности, безопасность)	+	+ Non-inferiority
Фаза IV (позиционирование, безопасность)	+	+

чем процесс разработки генерика (табл. 1).

Если сравнивать биоаналоги и генерики по их соотношению с оригинальным продуктом, то различие будет отмечаться не только в дизайне, но и в процессе производства, композиции и рецептуре [18]. В связи с невозможностью произвести абсолютный аналог референтного ГИБП биоаналогом является биотерапевтический продукт, который должен быть сопоставим с ранее лицензированным биотерапевтическим продуктом по определенным критериям [7, 15, 19–21]. Подобно генерикам биоаналоги лицензируются только после истечения срока действия патента на референтный препарат.

Генерики в отличие от биоаналогов могут быть одобрены без предоставления существенных клинических данных. Для биоаналогов проведение предрегистрационных клинических исследований фазы III обязательно [15]. При этом исследования должны быть рандомизированные, предполагать прямое сравнение референтного препарата и биоаналога, соответствовать требованию non-inferiority (препарат не должен уступать референтному препарату по параметрам эффективности и безопасности) (см. табл. 1). Уровень, свидетельствующий об отсутствии значимых различий, устанавливает регулирующий орган каждой страны в отдельности, поскольку на данный момент времени единый критерий отсутствует. В некото-

рых случаях этот уровень может быть связан со степенью снижения эффективности, которую готовы принять пациенты [10]. Различие результатов лечения по ключевым параметрам не должно отклоняться более чем на 15% ни в худшую, ни в лучшую сторону. Воспроизведенный препарат теоретически может оказаться достоверно эффективнее оригинального. Для таких препаратов используется термин «biobetter» (биологически улучшенный). В этом случае препарат должен рассматриваться как новый, оригинальный.

Несмотря на требования к сопоставимости, небольшие различия молекул биоаналогов и оригинальных препаратов неизбежны, в частности в отношении гликозилирования и конформации [7, 22]. Это потенциально может влиять на фармакодинамику, фармакокинетику и иммуногенность лекарственного средства.

Иммуногенность является важной проблемой всех биотерапевтических средств, и, по-видимому, именно незначительные молекулярные различия приводят к клинически важным различиям в иммуногенности. Белковая природа ГИБП обуславливает образование в организме пациента антител. При этом могут вырабатываться как связывающие, так и нейтрализующие антитела. Первые преимущественно повышают клиренс препарата, вторые – существенно снижают его эффективность. Антитела к препарату также могут быть причиной инфузионных ос-

ложнений и других иммунных реакций [23–25].

Биоаналоги следует отличать от биотерапевтических продуктов, для которых сопоставимость не доказывается. Для их обозначения используют термины «biomimics» («био-подражатели») или «intended copies» (предполагаемые копии) [10, 26]. Как правило, несопоставимыми являются препараты, которые не подвергались строгим оценкам и не удовлетворяют нормативным требованиям для биоаналогов [10]. Эти продукты обладают ограниченными аналитическими данными клинических испытаний, что затрудняет обоснованное сравнение их профилей безопасности и эффективности с таковыми референтных средств. В некоторых странах с менее строгими нормативными требованиями для регистрации лекарственных средств несопоставимые препараты выпускают на фармацевтический рынок без предварительного проведения клинических исследований или раскрытия степени их биоподобия [10]. Применение таких препаратов в Российской Федерации не должно допускаться.

Современные биоаналоги

В связи с тем что срок действия значительного числа патентов на биологические агенты уже истек или истекает в ближайшие годы, количество биоаналогов постоянно будет увеличиваться. В таблице 2 приведены последние официальные данные о биоаналогах, зарегистрированных для лечения ревматических заболеваний в России, Евросоюзе и США [27–30]. В настоящее время крупнейшие фармацевтические компании мира производят восемь биоаналогов ИНФ, шесть – РТМ, четыре – АДА (еще четыре предварительно одобрены для регистрации в Евросоюзе), два – ЭЦ. В отношении всех этих препаратов получены достаточно объемные данные, подтверждающие их сопоставимость с референтными продуктами. Так, для первого из зарегистрированных в мире биоаналогов из класса моноклональных антител – ИНФ СТ-Р13 (в России зарегистрирован под торговым



Таблица 2. Биоаналоги ГИБП, зарегистрированные в Российской Федерации, Евросоюзе и США для лечения ревматических заболеваний

МНН	Биоаналог (коммерческое название)	Место и дата регистрации, номер	Показания	Производитель
Инфликсимаб	Remsuma	Евросоюз, 10 сентября 2013 г.	РА, АС, ПсА, Пс, БК, НЯК	Celltrion
	Inflectra	Евросоюз, 10 сентября 2013 г. США, апрель 2016 г.	РА, АС, ПсА, Пс, БК, НЯК	Hospira
	Flixabi	Евросоюз, 26 мая 2016 г.	РА, АС, ПсА, Пс, БК, НЯК	Samsung Bioepis
	Фламмэгис	Россия, 6 июля 2015 г., ЛП-003075	РА, АС, ПсА, Пс, БК, НЯК	Celltrion
	Renflexis	США, апрель 2017 г.	РА, АС, ПсА, Пс, БК, НЯК	Merck & Co. Samsung Bioepis
	Ixifi	США, декабрь 2017 г.	РА, АС, ПсА, Пс, БК, НЯК	Pfizer
	Инфликсимаб	Россия, 15 января 2018 г., ЛП-004634	РА, АС, ПсА, Пс, БК, НЯК	Биокад
	Zessly	Евросоюз, 24 мая 2018 г.	РА, АС, ПсА, БК, НЯК	Sandoz
Ритуксимаб	Ацеллбия	Россия, 4 апреля 2014 г., ЛП-002420	РА, ГПА, МПА, ХЛЛ, НХЛ	Биокад
	Truxima	Евросоюз, 17 февраля 2017 г.	РА, ГПА, МПА, ХЛЛ, НХЛ	Celltrion
	Riximyo	Евросоюз, 15 июня 2017 г.	РА, ГПА, МПА, ХЛЛ, НХЛ	Sandoz
	Rixathon	Евросоюз, 19 июня 2017 г.	РА, ГПА, МПА, ХЛЛ, НХЛ	Sandoz
	Ritemvia	Евросоюз, 13 июля 2017 г.	ГПА, МПА, НХЛ	Celltrion
	Rituzena (Tuxella)	Евросоюз, 13 июля 2017 г.	ГПА, МПА, НХЛ	Celltrion
Адалimumаб	Amgevita*	США, сентябрь 2016 г. Евросоюз, 22 марта 2017 г.	РА, АС, ПсА, Пс, БК, НЯК, ЮРА	Amgen
	Solymbic	Евросоюз, 22 марта 2017 г.	РА, АС, ПсА, Пс, БК, НЯК, ГТ	Amgen
	Imraldi	Евросоюз, 24 августа 2017 г.	РА, АС, ПсА, Пс, БК, НЯК, ГТ, увеит	Samsung Bioepis
	Cyltezo*	США, август 2017 г. Евросоюз, 10 ноября 2017 г.	РА, АС, ПсА, Пс, ГТ, БК, НЯК, увеит, ЮРА	Boehringer Ingelheim
	Halimatoz**	Евросоюз, 1 июня 2018 г.	РА, АС, ПсА, Пс, ГТ, увеит, ЮРА	Sandoz
	Hefiya**	Евросоюз, 1 июня 2018 г.	АС, Пс, ГТ, увеит, ЮРА	Sandoz
	Hyrimoz**	Евросоюз, 1 июня 2018 г.	РА, АС, ПсА, Пс, БК, НЯК, ГТ, увеит, ЮРА	Sandoz
	Hulio**	Евросоюз, 26 июля 2018 г.	РА, АС, ПсА, Пс, БК, НЯК, ГТ, увеит	Mylan/Fujifilm Kyowa Kirin Biologics
Этанерцепт	Benepali	Евросоюз, 14 января 2016 г.	РА, АС, ПсА, Пс	Samsung Bioepis
	Erelzi	США, август 2016 г. Евросоюз, 27 июня 2017 г.	РА, АС, ПсА, Пс, ЮРА	Sandoz

* Выведение на рынок США приостановлено по юридическим причинам.

** Предварительное положительное решение Европейского комитета по медицинским продуктам для применения у человека.

Примечание. БК – болезнь Крона, НЯК – неспецифический язвенный колит, ХЛЛ – хронический В-клеточный лимфолейкоз, НХЛ – неходжкинская лимфома, ГТ – гнойный гидраденит.

наименованием Фламмэгис®) проведена серия рандомизированных клинических исследований при РА и АС [31–36], в которых в том числе была продемонстрирована безопасность перевода пациентов с оригинального препарата на неоригинальный.

Перевод пациентов с оригинального препарата на биоаналог

Вопрос о возможности и целесообразности перевода пациентов с оригинального препарата на

биоаналог является одним из наиболее болезненных и широко обсуждаемых. Взаимозаменяемость является стандартом для генериков. Однако в отношении биоаналогов ГИБП данную ситуацию следует рассматривать как перевод с одного препарата группы на другой препарат этой же группы [10]. Это может иметь клиническое значение, например, у пациентов, получающих ингибиторы ФНО. Если один препарат неэффективен, второй может быть эффективным, но если лечение вторым препаратом

неэффективно, любой другой ингибитор ФНО с большой вероятностью будет неэффективным. В этом случае биоаналог может считаться вторым ингибитором ФНО, и при неудаче возможность переключения на следующий ингибитор ФНО практически исключена [7].

Вопросы взаимозаменяемости

Согласно предварительным рекомендациям Ассоциации ревматологов России [14], при назначении оригинальных препаратов и биоаналогов следует указывать



их торговое наименование, а не международное непатентованное название (МНН). Это необходимо для того, чтобы избежать автоматической (или случайной) замены референтного препарата на биоаналог в аптечной сети, отслеживать эффективность и безопасность того или иного лекарственного препарата в рамках фармаконадзора.

В медицинской документации помимо МНН следует указать торговое наименование ГИБП, а также факт перевода с оригинального препарата на биоаналог [37, 38]. Несмотря на очевидные экономические преимущества, автоматически заменять оригинальные ГИБП на их биоаналоги не рекомендуется.

Взаимозаменяемость препаратов устанавливается на основании полученной доказательной базы в отношении эквивалентности эффективности, безопасности, иммуногенности.

Без сомнений, биоаналоги, характеризующиеся высокой сопоставимостью с референтными препаратами, могут быть взаимозаменяемыми, как это зачастую происходит в реальной практике. В то же время необходимо учитывать три важных аспекта:

- 1) если референтный препарат и биоаналог признаются взаимозаменяемыми в одном случае, то при регистрации в будущем другого биоаналога другого производителя он также должен быть признан взаимозаменяемым;
- 2) аналогичным образом должна быть допущена взаимозаменяемость биоаналогов внутри одного МНН. Например, переход с одного биоаналога инфликсимаба на другой (другого производителя), что может иметь место в настоящее время в нашей стране (см. табл. 2);
- 3) замена референтного препарата на биоаналог и переключение с одного биоаналога на другой ассоциируется с большей ответственностью врача, чем в случае низкомолекулярных генериков. Замена производится не на абсолютно аналогичный.

Авторы полагают, что врач должен иметь право выписывать рецепт как по торговому названию, так и по МНН, поскольку это отражает реальную практику. При первичном назначении ГИБП по согласованию с пациентом из соображений повышения доступности препарат может быть выписан по МНН, поскольку в этой ситуации ни один из вариантов препарата (оригинальный либо один из биоаналогов) не имеет преимуществ. В случае продолжения терапии возможен перевод пациента с одного препарата на другой (в том числе с биоаналога на оригинальный) одного класса. Однако он может быть нецелесообразен по организационным соображениям. В этом случае врач должен иметь право выписать рецепт по торговому названию.

Конечно, необходимо учитывать, что с юридической точки зрения аспекты, связанные с выпиской рецептов по торговому наименованию, противоречат текущим нормативным актам Российской Федерации. Очевидно, что в данном случае правовая база деятельности врача требует обсуждения и доработки.

Таким образом, вопросы, связанные с заменой оригинальных ГИБП на биоаналоги и переключением с одного биоаналога на другой, требуют дополнительного рассмотрения и достижения консенсуса специалистов.

Согласно рекомендациям экспертов Международной федерации фармацевтических производителей и ассоциаций, замена оригинального препарата на биоаналог допустима при выполнении следующих условий [37]:

- врач, назначающий лечение, должен иметь возможность установить, какой конкретный препарат будет выдан пациенту, и его решение должно исходить в первую очередь из медицинских соображений;
- врач должен принимать решение о переводе с одного биологического препарата на другой только после обсуждения этого вопроса с пациентом, при этом

в процессе лечения необходимо обеспечить адекватный мониторинг состояния больного.

В некоторых ситуациях замена оригинального препарата на биоаналог не рекомендуется [37]. К таковым относятся потеря эффективности, непереносимость (в этом случае лучше перейти на препарат другой группы), риск дискредитировать препараты данной группы в глазах пациента.

Необходимо отметить, что все вопросы, связанные с заменой референтного препарата на биоаналог, относятся исключительно к официально зарегистрированным по соответствующим показаниям и доказавшим свою сопоставимость препаратам (собственно биоаналогам) и ни в коей мере не относятся к биомимикам (intended copies). Последние не могут считаться сопоставимыми и взаимозаменяемыми. Как уже было сказано выше, по мнению авторов, клиническое применение таких препаратов в Российской Федерации не должно допускаться.

Экстраполяция показаний

Еще один важный вопрос, связанный с применением оригинальных и неоригинальных препаратов, – экстраполяция показаний. Если референтный продукт имеет более одного показания к применению, эффективность и безопасность биоаналога должны быть подтверждены в отдельности для каждого из заявленного показаний. В то же время на практике возможны ситуации, когда биоаналог зарегистрирован по всем показаниям, имеющимся у референтного средства, но сопоставимость первого и второго доказана только в отношении одной-двух нозологий.

Экстраполяция показаний является важным преимуществом препарата и в отношении стоимости лечения [38].

Необходимость экстраполяции показаний поддержана экспертами Всемирной организации здравоохранения. Для ее подтверждения должны быть выполнены следующие условия [30]:



- для определения потенциальных различий между продуктами используется чувствительная модель клинических испытаний;
- механизмы действия при изучаемой патологии и экстраполированной одинаковы;
- безопасность и иммуногенность биоаналога достаточно охарактеризованы, и нет никаких уникальных/дополнительных проблем с безопасностью в случае экстраполяции;
- наличие убедительных аргументов в пользу того, что эффективность при изучаемой патологии может быть экстраполирована на другие заболевания.

К дополнительным факторам, которые следует учитывать для обоснования экстраполяции, относятся клинический опыт использования референтного продукта, различие профиля безопасности/иммуногенности между терапевтическими показаниями (с одной стороны, сопутствующие заболевания, терапия и иммунологический статус пациента, с другой – реакции, связанные с клетками-мишенями (например, лизис опухолевых клеток)), степень, в которой функциональные фрагменты молекулы могут характеризоваться и сравниваться [39]. В этом случае экстраполяция показаний рациональна, поскольку позволяет избежать ненужной траты времени и средств на проведение дополнительных исследований.

Российские биоаналоги

В настоящее время в России доступны три биоаналога ГИБП (см. табл. 2). Первым биоаналогом, зарегистрированным в нашей стране для лечения ревматических заболеваний, стал ИНФ СТ-Р13 (Фламмегис®). На момент регистрации были опубликованы результаты рандомизированных исследований о его применении у пациентов с РА и АС [31–36]. В отношении других показаний (Пс, ПсА, ВЗК) проведена экстраполяция.

Последние годы ряд крупных фармацевтических компаний нашей страны начали развивать направле-

ние биофармации («Фармстандарт», «Р-Фарм», «Биокад»). В разработке биоаналогов наиболее продвинулась компания «Биокад», производящая РТМ и ИНФ.

Предрегистрационные исследования российских биоаналогов полностью соответствовали международным стандартам. Созданные биоаналоги прошли аналитический этап, этап доклинических испытаний и клинических исследований на чувствительной и гомогенной популяции пациентов. Кроме того, уже имеется опыт клинического применения BCD-020 (РТМ) по гематологическим показаниям [40]. Необходимо отметить, что автоматическая экстраполяция ревматологических показаний с оригинального препарата была неправомерна по причине различия мишеней: CD20⁺-клетки опухоли при лимфопролиферативных заболеваниях и определенный пул интактных В-лимфоцитов при ревматических нозологиях.

Для оценки эффективности, безопасности и иммуногенности российского биоаналога РТМ при лечении РА были проведены многоцентровые клинические исследования фазы III – BIORA и ALTERRA [41, 42]. Согласно результатам исследования BIORA профиль безопасности оригинального препарата РТМ (Мабтера®, компания «Рош-Москва») и биоаналога (Ацеллбия®, компания «Биокад»), используемых в качестве второй линии биологической терапии у пациентов с РА, оказался сопоставимым, иммуногенность препаратов оставалась низкой. Полученные результаты свидетельствуют о биологическом сходстве препаратов Мабтера® и Ацеллбия®. Перевод пациентов с оригинального препарата на биоаналог и наоборот не влиял отрицательно на показатели эффективности, безопасности и иммуногенности [41].

Результаты исследования ALTERRA свидетельствуют о более высокой эффективности в качестве первой линии терапии РА препарата Ацеллбия® в сочетании с метотрек-

сатом по сравнению с применением только метотрексата [42]. В целом препарат продемонстрировал достаточную сопоставимость с референтным препаратом и в настоящее время активно применяется в ревматологической практике по зарегистрированным показаниям – РА, гранулематоз с полиангиитом (ГПА), или болезнь Вегенера, микроскопический полиангиит (МПА) [43].

В 2018 г. зарегистрирован российский биоаналог ИНФ BCD-055 (компания «Биокад»). Изучение BCD-055 проводилось в рамках доклинических испытаний и клинических исследований (ASART-1, ASART-2, LIRA). Данный препарат сравнивали с референтным препаратом Ремикейд® (компания «МСД Фармасьютикалс»).

Фармакокинетика, эффективность и безопасность BCD-055 изучались в многоцентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях фаз I и III. Участниками исследований стали пациенты с активным АС [44]. В исследовании ASART-1 (фаза I) оценивали фармакокинетическую эквивалентность и безопасность препаратов BCD-055 и Ремикейд®, в исследовании ASART-2 (фаза III) – их эффективность и безопасность. Пациенты были рандомизированы (в исследовании ASART-1 в соотношении 1:1, в исследовании ASART-2 – 2:1) на две группы: получавшие BCD-055 или оригинальный препарат в дозе 5 мг/кг на нулевой, второй и шестой неделях, затем каждую восьмую неделю.

В анализ результатов по фармакокинетике (ASART-1) включен 81 пациент, в анализ эффективности и безопасности (ASART-2) – 199. Параметры фармакокинетики BCD-055 были эквивалентны таковым оригинального ИНФ. Ответа ASAS 20 на 30-й неделе достигли 81,30 и 67,74% пациентов групп BCD-055 и Ремикейда (p=0,061). При анализе дополнительных конечных точек (индексы BASDAI, BASMI, BASFI, MASES, показатели качества жизни, экскурсия грудной клетки, счет патологически



Разработка биоаналогов – это магистральный путь развития мировой биофармацевтической индустрии. Внедрение в практику препаратов, полный цикл производства которых осуществляется на территории Российской Федерации, при этом полностью отвечающих высоким стандартам и соответствующих зарубежным референтным медикаментозным средствам, является чрезвычайно важным для повышения качества оказания медицинской помощи больным тяжелыми иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями

измененных суставов) достоверных различий между группами не выявлено. В период наблюдения нежелательные реакции были зарегистрированы у 48,48 и 58,21% пациентов в группах BCD-055 и Ремикейда (различия недостоверны).

В обобщенный анализ результатов [45] исследований ASART-1, ASART-2, LIRA были включены пациенты с активным АС и РА: 91, 198 и 195 соответственно (сравнительное исследование, проведенное в России и Белоруссии). BCD-055 не уступал оригинальному ИНФ как у пациентов с РА, так и у больных АС: ответ ACR 20 к 14-й неделе был достигнут у 75,83% пациентов в группе BCD-055 и у 74,19% больных в группе Ремикейда ($p=0,951$), ответ ASAS 20 к 30-й неделе – у 81,30 и 67,74% соответственно ($p=0,061$).

Результаты исследования ASART-2 продемонстрировали достижение ASAS 20/ASAS 40 на 14-й, 30-й и 54-й неделях у сопоставимого числа пациентов ($p > 0,05$) [47]. На 54-й неделе доля пациентов, получавших BCD-055 и Ремикейд® и достигших ASAS 20, в популяции ИТТ (Intention to Treat) составила 67,42 и 52,24% ($p=0,053$), в популяции РР (Per Protocol) – 80,91 и 68,63% ($p=0,128$). Достижение ASAS 40 в группах BCD-055 и Ремикейда наблюдалось у 53,03 и 38,81% пациентов в популяции ИТТ ($p=0,081$), у 63,64 и 50,98% – в популяции РР ($p=0,177$).

По количеству пациентов со связывающими и нейтрализующими антителами к препарату группы также были сопоставимы: в группе BCD-055 – 21,26 и 3,15% ($p=0,920$), в группе Ремикейда – 20,63 и 6,35% ($p=0,443$) соответственно.

В ходе исследования зафиксирован один летальный исход в группе исследуемого препарата. Необходимо отметить, что он не был связан с проводившимся лечением.

Частота выявления и профиль иммуногенности в обеих группах не различались, так же как частота выбывания пациентов из исследования по причине развития нежелательных реакций. Большинство зафиксированных побочных явлений характеризовались как легкие и средние.

Российский биоаналог ИНФ зарегистрирован для лечения РА, АС, ПсА, Пс, ВЗК, то есть по всем показаниям, имеющимся у референтного препарата.

Таким образом, биоаналоги РТМ и ИНФ, применяющиеся в Российской Федерации, обладают высокой сопоставимостью с оригинальными препаратами, их эффективность и безопасность доказаны.

Заключение

Несомненно, введение в клиническую практику биоаналогов позволит снизить стоимость лечения и сделать его доступным для многих пациентов. Подтверждением тому служит опыт Евросоюза. Так, в странах Евросоюза различие цен производителей биоаналогов и оригинальных препаратов (этанерцепта, ритуксимаба и инфликсимаба) составило 31–39%, розничные цены – 11–143% [46]. Проведенный в России анализ [8] показал, что использование одного только биоаналога РТМ (препарат Ацеллбия®, компания «Биокад») для новых пациентов и пациентов, у которых терапия ГИБП оказалась недостаточно эффективной, позволяет существенно снизить затраты государства на лечение. Уменьшение нагрузки на бюджет в трехлетней перспективе составит от 6% в системе общего медицинского страхования до 13% по региональной льготе (с учетом сохранения цены биоаналога на среднем уровне 2017 г.). Это позволит высвободить более 1,5 млрд руб.

Таким образом, разработка биоаналогов – это магистральный путь развития мировой биофармацевтической индустрии. Внедрение в практику препаратов, полный цикл производства которых осуществляется на территории Российской Федерации и которые в полной мере отвечают высоким стандартам, а также соответствуют зарубежным референтным медикаментозным средствам, является чрезвычайно важным для повышения качества оказания медицинской помощи больным тяжелыми иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. ☺

Литература

1. Aletaha D., Smolen J.S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review // JAMA. 2018. Vol. 320. № 13. P. 1360–1372.
2. Smolen J., Aletaha D., Bijlsma J.W. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations

of an international task force // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. № 4. P. 631–637.

3. Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75. № 1. P. 3–15.



4. Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. № 6. P. 960–977.
5. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1) // *Научно-практическая ревматология.* 2014. Т. 52. № 5. С. 477–494.
6. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Сатыбалдыев А.М. и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение 1) // *Научно-практическая ревматология.* 2015. Т. 53. № 5. С. 472–484.
7. Dorner T., Strand V., Castaneda-Hernandez G. et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 72. № 3. P. 322–328.
8. Древаль Р.О. Оценка влияния на бюджеты системы здравоохранения применения отечественного биоаналога ритуксимаба при лечении пациентов с ревматоидным артритом // *Современная ревматология.* 2018. Т. 12. № 2. С. 58–63.
9. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. // *Научно-практическая ревматология.* 2018. Т. 56. № 1. С. 15–21.
10. Castañeda-Hernández G., Szekanecz Z., Mysler E. et al. Biopharmaceuticals for rheumatic diseases in Latin America, Europe, Russia, and India: innovators, biosimilars, and intended copies // *Joint Bone Spine.* 2014. Vol. 81. № 6. P. 471–477.
11. Szekanecz Z. Biosimilar drugs in rheumatology – the clinician's dilemma. *Orvostovábbképző Szemle,* 2013.
12. Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача // *РМЖ.* 2008. Т. 16. № 5. С. 333–336.
13. Белоусов Ю.Б. Дженирики – мифы и реалии // *Remedium.* 2003. № 7–8. С. 4–9.
14. Насонов Е.Л. Биоаналоги в ревматологии // *Научно-практическая ревматология.* 2016. Т. 54. № 6. С. 628–640.
15. Федеральный закон от 22.12.2014 № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон „Об обращении лекарственных средств“» // www.kremlin.ru/acts/bank/39223.
16. Ebbers H.C., Crow S.A., Vulto A.G. et al. Interchangeability, immunogenicity and biosimilars // *Nat. Biotechnol.* 2012. Vol. 30. № 12. P. 1186–1190.
17. Kay J. Biosimilars: a regulatory perspective from America // *Arthritis Res. Ther.* 2011. Vol. 13. № 3. P. 112.
18. Strober B.E., Armour K., Romiti R. et al. Biopharmaceuticals and biosimilars in psoriasis: what the dermatologist needs to know // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012. Vol. 66. № 2. P. 317–322.
19. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). 2009 // www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf.
20. European Medicines Agency (EMA) Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf.
21. www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar.
22. Scheinberg M.A., Kay J. The advent of biosimilar therapies in rheumatology – ‘O brave new world’ // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012. Vol. 8. № 7. P. 430–436.
23. Каратеев Д.Е. Вопросы иммуногенности биологических препаратов: теория и практика // *Современная ревматология.* 2009. Т. 3. № 1. С. 67–72.
24. Aikawa N.E., de Carvalho J.F., Almeida Silva C.A., Bonfa E. Immunogenicity of anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2010. Vol. 38. № 2–3. P. 82–89.
25. Bito T., Nishikawa R., Hatakeyama M. et al. Influence of neutralizing antibodies to adalimumab and infliximab on the treatment of psoriasis // *Br. J. Dermatol.* 2014. Vol. 170. № 4. P. 922–929.
26. Kabir E.R., Moreino S.S., Sharif Siam M.K. An empirical analysis of the perceived challenges and benefits of introducing biosimilars in Bangladesh: a paradigm shift // *Biomolecules.* 2018. Vol. 8. № 3. pii: E89.
27. Государственный реестр лекарственных средств // grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx.
28. Generics and Biosimilars Initiative (GaBI). Biosimilars approved in Europe // www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe.
29. Epstein M. Food and Drug Administration guidances on biosimilars: an update for the gastroenterologist // *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2018. Vol. 11. ID 1756284818799600.
30. Kos I.A., Azevedo V.F., Neto D.E., Kowalski S.C. The biosimilars journey: current status and ongoing challenges // *Drugs Context.* 2018. Vol. 7. ID 212543.
31. Yoo D.H., Hrycaj P., Miranda P. et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 72. № 10. P. 1613–1620.
32. Yoo D.H., Racewicz A., Brzezicki J. et al. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study // *Arthritis Res. Ther.* 2016. Vol. 18. № 82.
33. Yoo D.H., Prodanovic N., Jaworski J. et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. № 2. P. 355–363.

Ревматология



34. Park W., Hrycaj P., Jeka S. et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 72. № 10. P. 1605–1612.
35. Park W., Yoo D.H., Jaworski J. et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study // *Arthritis Res. Ther.* 2016. Vol. 18. P. 25.
36. Park W., Yoo D.H., Miranda P. et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. № 2. P. 346–354.
37. www.ebe-biopharma.eu/publication/ebe-efpia-and-ifpma-position-paperconsiderations-for-physicians-on-switching-decisions-regarding-biosimilars.
38. Feagan B.G., Choquette D., Ghosh S. et al. The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars // *Biologicals.* 2014. Vol. 42. № 4. P. 177–183.
39. Weise M., Kurki P., Wolff-Holz E. et al. Biosimilars: the science of extrapolation // *Blood.* 2014. Vol. 124. № 22. P. 3191–3196.
40. Алексеев С.М., Капланов К.Д., Иванов Р.А., Черняева Е.В. Современный подход к разработке и исследованию биоаналогов на примере первого российского препарата моноклональных антител – Ацеллбия® (ритуксимаб) // *Исследования и практика в медицине.* 2015. Т. 2. № 1. С. 8–12.
41. Насонов Е.Л., Зонова Е.В., Иванова О.Н. и др. Результаты сравнительного клинического исследования фазы III препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA) // *Научно-практическая ревматология.* 2016. Т. 54. № 5. С. 510–519.
42. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Зонова Е.В. и др. Эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®) при ревматоидном артрите в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERRA) // *Научно-практическая ревматология.* 2017. Т. 55. № 4. С. 351–359.
43. Новиков П.И., Зыкова А.С., Щеголева Е.М. и др. Оценка краткосрочной эффективности и безопасности биоаналога ритуксимаба при АНЦА-ассоциированных васкулитах // *Клиническая фармакология и терапия.* 2018. Т. 27. № 2. С. 38–42.
44. Каратеев Д.Е., Мазуров В.И., Зонова Е.В. и др. Сравнительная эффективность и безопасность биоаналога инфликсимаба (BCD-055) и оригинального инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом (результаты международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследований I и III фазы) // *Современная ревматология.* 2017. Т. 11. № 3. С. 14–25.
45. Лиля А.М., Мазуров В.И., Зонова Е.В. и др. Сравнительная оценка долгосрочной эффективности и безопасности биоаналога инфликсимаба BCD-055 и референтного инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы ASART-2 // *Научно-практическая ревматология.* 2018. Т. 56. № 3. С. 293–301.
46. Manova M., Savova A., Vasileva M. et al. Comparative price analysis of biological products for treatment of rheumatoid arthritis // *Front. Pharmacol.* 2018. Vol. 9. P. 1070.

Biosimilars in the Management of Rheumatic Diseases

D.E. Karateev, E.L. Luchikhina

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Dmitry Evgenyevich Karateev, dekar@inbox.ru

The role of targeted therapy for chronic immuno-inflammatory diseases, including biological drugs (biologics), has increased significantly over the past few years. One of the most important tools in terms of increasing the availability of new treatment options is to expand the market by producing non-original drugs after the expiration of the patent protection of original medications. Regarding the biologics, these are biosimilars (in Russian equivalent is the term “bioanalogs”). The world's largest pharmaceutical companies currently produce 20 biosimilars registered for use in rheumatic diseases, of which 3 biosimilars are approved in Russia, 2 of them (rituximab biosimilar and Acellbia®, infliximab biosimilar) are produced by the Russian biopharmaceutical company. The review describes the main features of the development and registration of biosimilars, the results of clinical studies in rheumatic diseases, and the features of application in the practice of a rheumatologist (prescription, switching, etc.).

Key words: biological drugs, bioanalogs, rheumatic diseases

АЦЕЛЛБИЯ®

ритуксимаб

Биоаналог
разработан
в соответствии
с рекомендациями
EMA¹

☞ Показания к применению
в ревматологии:²

- Ревматоидный артрит²
- Гранулематоз Вегенера
и микроскопический полиангиит³

☞ Полный цикл разработки
и производства в России

Форма выпуска:

концентрат для приготовления
раствора для инфузии

Дозировки:

500 мг (10 мг/мл) флакон №1
300 мг (10 мг/мл) флакон №1
100 мг (10 мг/мл) флакон №2

¹EMA — European Medicines Agency/Европейское Агентство по Лекарственным Средствам.

²Среднетяжелый и тяжелый ревматоидный артрит (активная форма) у взрослых в комбинации с метотрексатом при непереносимости или неадекватном ответе на текущие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО-α), в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов.

³Тяжелые формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопического полиангиита в комбинации с глюкокортикостероидами.

⁴Инструкция по медицинскому применению препарата Ацеллбия® ЛПО02420-270117.

