



Проблемы использования биосимиляров у пациентов с разными воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата в условиях реальной клинической практики



В Сочи 13–14 апреля 2019 г. состоялся V Национальный саммит по лечению иммуновоспалительных заболеваний, особое внимание на котором было уделено использованию биосимиляров в условиях реальной клинической практики. Производство и вывод биосимиляров на фармацевтический рынок стали возможными в связи с истечением срока действия патента на референтные (оригинальные) биологические препараты. Это позволит повысить доступность биопрепаратов для большего числа пациентов, а также снизить нагрузку на бюджет. Несмотря на указанные преимущества, существует ряд проблем, связанных с их применением и требующих решения.



К.м.н.
М.Ю. Фролов

Вопросы применения биоаналогов. Взгляд клинического фармаколога

Актуализировал тему лечения иммуновоспалительных заболеваний с точки зрения клинического фармаколога к.м.н., главный внештатный клинический фармаколог Волгоградской области и Южного федерального округа Максим Юрьевич ФРОЛОВ.

Выступающий акцентировал внимание слушателей на вопросах биоэквивалентности, экстраполяции и взаимозаменяемости биосимиляров, а также рассмотрел экономические вопросы их применения. Сложный многокомпонентный процесс выращивания биоло-



Сателлитный симпозиум компании AbbVie

гического продукта изначально предполагает повышенные риски модификации его структуры на каждом из этапов производства, поэтому биосимиляры не могут быть идентичны своим биологическим прототипам и должны регистрироваться в порядке, отличном от регистрации дженериков.

Еще в 2009 г. экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) были сформулированы основные принципы оценки биотерапевтических препаратов. В частности, рекомендуется соблюдать поэтапный подход для демонстрации сходства между аналогом и эталонным биотерапевтическим продуктом¹.

Ограниченность данных затрудняет оценку клинических и экономических последствий переключения на биосимиляры. Решение о возможности автоматической замены биологических лекарственных препаратов лежит вне сферы деятельности научных организаций и комитетов и является ответственностью соответствующих компетентных органов в каждой отдельно взятой стране.

По словам М.Ю. Фролова, биоэквивалентность (фармакокинетическая эквивалентность) – степень подобия фармацевтически эквивалентного лекарственного средства референтному препарату. В случае с биологическими лекарственными препаратами сходный фармакокинетический профиль не может гарантировать идентичности клинического эффекта и переносимости.

Что касается вопросов экстраполяции и взаимозаменяемости биосимиляров – это область регуляторики. Государство в лице Минздрава России, Минпромторга России, Росздравнадзора диктует, как и каким образом необходимо контролировать производство. Очевидно, что присвоение регулятором препарату статуса биосимиляра не означает его взаимозаменяемости с оригинальным продуктом. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) для признания взаимозаменяемости помимо подтверждения биосимилярности требует дополнительных данных.

Эффекты перевода между биосимилярами и их референтными препаратами изучены недостаточно. Такие исследования, как правило, были слишком непродолжительными для того, чтобы оценить возможные долговременные результаты такового². В настоящее время предпринимаются усилия для выработки стандартизированного плана такого исследования³.

Не менее важен фармакоэкономический анализ. Он предусматривает сравнительную оценку двух и более методов лечения на основе учета эффективности, безопасности и стоимости.

Подводя итог, М.Ю. Фролов отметил, что решение о переводе с оригинального препарата на биосимиляр должно основываться на научных доказательствах и приниматься лечащим врачом совместно с пациентом. При разработке (пересмотре) клинических рекомендаций в отношении биологических препаратов необходимо включать в текст документов положения о нежелательности такового, особенно у пациентов с аутоиммунными заболеваниями и измененной иммунологической реактивностью.

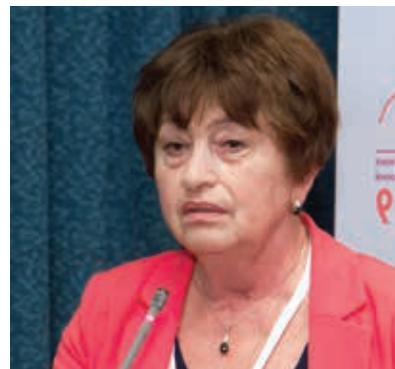
Риски и последствия немедицинского переключения

Профессор Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Наталья Владимировна ЧИЧАСОВА представила данные о рисках и последствиях немедицинского переключения на биосимиляры.

В клинической практике встречаются случаи немедицинского переключения – замена ГИБП у пациентов с хорошей переносимостью препарата и адекватным ответом на лечение. Замена не может быть

оправдана снижением стоимости терапии или предпочтениями пациента, поскольку может повлечь за собой развитие нежелательных явлений (НЯ), снижение эффективности терапии и, как следствие, увеличение ее стоимости.

Согласно рекомендациям последних лет, выбор терапии должен базироваться на совместном решении врача и пациента. Кроме того, должны быть разработаны унифицированные методы контроля с учетом фармаконастороженности как в отношении биосимиля-



Д.м.н., профессор
Н.В. Чичасова

ров, так и в отношении оригинальных ГИБП.

Опубликованные в настоящий момент времени данные об однократ-

¹ www.who.int/biologicals/expert_committee/mAb_SBP_GL-ECBS_review_adoption-2016.10.26-11.7post_ECBS-Clean_Version.pdf.

² Ebberts H.C., Muenzberg M., Schellekens H. The safety of switching between therapeutic proteins // Expert. Opin. Biol. Ther. 2012. Vol. 12. № 11. P. 1473–1485.

³ Chow S.C., Yang L.Y., Starr A., Chiu S.T. Statistical methods for assessing interchangeability of biosimilars // Stat. Med. 2013. Vol. 32. № 3. P. 442–448.



V Национальный саммит по лечению иммуновоспалительных заболеваний

Появление множества биосимиляров обуславливает возникновение комплекса сценариев мультипереключений – до четырех переключений в ходе терапии. Это может привести к непредвиденным клиническим ситуациям, обусловленным реакцией иммунной системы

ном немедицинском переключении с оригинального ГИБП на биосимилар нельзя считать в полной мере убедительными и однозначными, поскольку такие исследования не учитывают весь необходимый комплекс параметров (влияние немедицинского переключения на эффективность, безопасность, иммуногенность). Появление множества новых биосимиляров обуславливает возникновение комплекса сценариев мультипереключений – до четырех переключений в ходе терапии⁴. Это может привести к непредвиденным клиническим ситуациям, обусловленным реакцией иммунной системы. Известно, что антигены индуцируют начальный иммунный ответ. При постоянном поступлении антигенов формируется статус иммунологической толерантности, В- и Т-клетки не активизируются. Напротив, интермиттирующее поступление антигена (или эпитопа) ведет к бустерному эффекту, схожему с иммунным ответом при вакцинации и ревакцинации. К сожалению, использование даже самых современных аналитических методов не позволяет в полной мере предсказать биологические свойст-

ва препаратов. Иммунная система распознает минимальные изменения в продуктах, не выявляемые аналитическими методами. Она может реагировать на поступление в организм биологических препаратов с модифицированной структурой (биосимиляров), что неизбежно приведет к снижению эффективности лечения, развитию нежелательных реакций и т.д.

Кроме того, в настоящее время наблюдается недостаток научно выверенных данных, на которые можно было бы опираться при обосновании безопасности и эффективности немедицинского переключения. Согласно данным систематического обзора рандомизированных клинических исследований и реальной клинической практики, нет ни одного рандомизированного клинического исследования, в котором бы пациентов переводили с оригинального препарата на биосимилар и которое бы соответствовало ключевым требованиям к дизайну надежного исследования переключения терапии. Частота отмены препарата в 91 исследовании (98 публикаций) широко варьировалась. Поэтому необходимы дальнейшие исследования эффективности, безопасности и иммуногенности препаратов у пациентов с множественными переключениями между различными биосимилярами и оригинальным препаратом. По мнению исследователей, эти данные должны быть получены в хорошо контролируемых клинических исследованиях⁵.

Метаанализ наблюдательных исследований по оценке частоты случаев прекращения приема биосимилара и возврата к предыдущей схеме лечения у пациентов с переключением по немедицинским показаниям

продемонстрировал, что через год после немедицинского переключения терапию прекращали 21% пациентов, возвращались к терапии оригинальным ГИБП – 14%. Общая частота случаев возврата к терапии оригинальным препаратом среди пациентов, прекративших терапию, составила 62%⁶.

Подходы к автоматической замене на биосимилар находятся на стадии формирования, единой позиции по данному вопросу не существует. Так, по мнению экспертов FDA, биоаналогичность – не означает взаимозаменяемость. Продукт с доказанной взаимозаменяемостью может быть заменен без участия врача, однако биологический препарат должен быть сначала одобрен^{7, 8}. Специалисты Европейского агентства лекарственных средств отмечают, что, поскольку биосимиляры и оригинальные биологические продукты являются подобными, но не идентичными, решение о лечении пациента оригинальным препаратом или биосимиларом должно приниматься на основании заключения врача⁹. Эксперты ВОЗ считают, что разрешение об автоматическом замещении оригинальных биологических средств биоподобными должно приниматься на национальном уровне с учетом безопасности лекарственного средства или группы препаратов. В целом есть понимание, что решение о взаимозаменяемости должно быть основано на результатах адекватно спланированных стандартизованных исследований и данных клинической практики.

Согласно предварительным рекомендациям Ассоциации ревматологов России, биоаналоги ГИБП не являются дженериками оригинальных ГИБП, поэтому они не могут подде-

⁴ Dörner T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt // Nat. Rev. Rheumatol. 2015. Vol. 11. № 12. P. 713–724.

⁵ Numan S., Faccin F. Non-medical switching from originator tumor necrosis factor inhibitors to their biosimilars: systematic review of randomized controlled trials and real-world studies // Adv. Ther. 2018. Vol. 35. № 9. P. 1295–1332.

⁶ Abstract for the 14th Congress of ECCO – Inflammatory Bowel Diseases 2019. Copenhagen, Denmark, 2019 // www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstract-s.html.

⁷ www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance/ucm290967.htm.

⁸ www.ncsl.org/research/health/state-laws-and-legalisation-related-to-bologic-medications-and-substitution-of-biosimilars.aspx.

⁹ European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products) (EMEA/74562/2006) // www.emea.europa.eu/pdfs/human/pcwp/7456206en.pdf. Accessed 29 October 2007.



Сателлитный симпозиум компании AbbVie

жать автоматической замене. Замена препаратов может осуществляться только на основе консенсуса лечащего врача и пациента. Поскольку проблема безопасности в равной степени актуальна как для оригинального препарата, так и для его биоаналога,

необходимо развитие специальной системы фармаконадзора в рамках национального регистра.

В заключение профессор Н.В. Чичасова подчеркнула, что сегодня нет однозначного подтверждения взаимозаменяемости

биосимиляров и оригинальных препаратов. Возможности взаимозаменяемости должны рассматриваться в каждом отдельном случае с учетом данных рандомизированных клинических исследований и реальной клинической практики.

Нормативное регулирование и описание лекарственных препаратов для госзакупок

Тему продолжил главный консультант Института конкурсных технологий, к.э.н. Константин Алексеевич ПЕРОВ. Его выступление было посвящено нормативному регулированию и практике описания лекарственных препаратов для целей госзакупок.

Один из наиболее острых вопросов, влияющих на результат обеспечения лекарственными препаратами, – техническое задание. Заказчики должны использовать так называемый каталог товаров, работ и услуг (КТРУ). Наименование объекта закупки указывается в соответствии с КТРУ. Порядок формирования и ведения в единой информационной системе КТРУ, а также правила использования установлены постановлением Правительства РФ от 08.02.2017 № 145. В КТРУ позиция по лекарственному препарату формируется из трех компонентов: МНН, форма и дозировка. Например, адалимумаб в дозировках 40 мг/0,8 мл и 40 мг/0,4 мл будет располагаться на разных позициях КТРУ. Описание выглядит следующим образом: «МНН: адалимумаб лекарственная форма: раствор для подкожного

введения, дозировка: 40 мг/0,4 мл (100 мг/мл)».

В документации о закупке заказчики указывают лекарственную форму препарата, включая эквивалентные лекарственные формы, за исключением описания лекарственной формы и ее характеристик, содержащихся в инструкциях по применению лекарственных препаратов и указывающих на конкретного производителя (например, цвет, форма, вкус). Однако действующим законодательством понятие «эквивалентная лекарственная форма» не определено. Что касается взаимозаменяемости, в Федеральном законе от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» представлены критерии взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Кроме того, есть постановление Правительства РФ о порядке определения взаимозаменяемости. Один из критериев взаимозаменяемости – эквивалентность лекарственных форм, то есть если лекарственные препараты взаимозаменяемы, то их лекарственные формы эквивалентны. То же самое в отношении дозировки. Так, лекарствен-



К.э.н.
К.А. Перов

ный препарат с МНН адалимумаб в дозировке 40 мг/0,8 мл не признается взаимозаменяемым с препаратом в дозировке 40 мг/0,4 мл, но их лекарственная форма совпадает. Это очень весомый аргумент в пользу возможности указания конкретной дозировки лекарственного препарата, требуемого в реальной клинической практике.

Заканчивая выступление, К.А. Перов подчеркнул, что особые требования и ограничения законодательства, предъявляемые к участникам и заказчикам при проведении закупки лекарственных средств, должны быть известны медицинским работникам. Это будет способствовать своевременному обеспечению препаратами пациентов.

Позиция медицинского сообщества в отношении автозамены оригинального препарата на биоаналог по немедицинским причинам

Ведущий сотрудник Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, к.м.н. Татьяна Васильевна ДУБИНИНА представила слушателям итоги совещания профильной комиссии Экспертного совета Министерства здравоохранения РФ по специальности «ревматология», прошедшего 23 марта

2019 г. под председательством академика Российской академии наук Е.Л. Насонова. В рамках совещания были рассмотрены вопросы эффективности, взаимозаменяемости и безопасности биосимиляров.

Повышение доступности инновационной терапии является одной из приоритетных задач здравоохранения во всех странах, что находит под-



К.м.н.
Т.В. Дубинина



V Национальный саммит по лечению иммуновоспалительных заболеваний

тверждение в поддержке разработки и внедрения в клиническую практику биосимиляров. Очевидно, что применение биосимиляров должно базироваться на доказанной эффективности, безопасности и ожидаемой иммуногенности, а риски переключения с оригинального препарата на биосимиляр – тщательно изучены.

Общепризнанно, что смена биологической терапии должна происходить по медицинским показаниям и привести к положительным эффектам. В европейских странах препарат для лечения ревматических заболеваний определяет врач. При этом учитываются возможные последствия экстраполяции показаний или замены препарата, исходя из индивидуальных особенностей пациента, течения заболевания, проявлений иммуногенности и истории лекарственных назначений. Позиция Ассоциации ревматологов России в отношении применения биосимиляров ГИБП сводится к тому, чтобы избежать необоснованных переключений и/или автозамен оригинального препарата на биосимиляр или с одного биосимиляра на другой, особенно у так называемых стабильных пациен-

тов – пациентов, достигших ремиссии заболевания или устойчивого клинического ответа на терапию.

Согласно руководствам ВОЗ, FDA, Европейского медицинского агентства, экстраполяция одного показания, в отношении которого проведено сравнительное клиническое исследование, на все показания, зарегистрированные для оригинального ГИБП, возможна лишь при наличии исчерпывающего обоснования. Если производитель биосимиляра намерен экстраполировать данные об эффективности и иммуногенности на другие зарегистрированные показания оригинального биологического препарата, ему следует изучить иммуногенность именно в этой популяции пациентов.

По большинству решений, принятых в ходе совещания профильной комиссии Экспертного совета Министерства здравоохранения РФ по специальности «ревматология» по вопросам современных требований к исследованию биосимиляров моноклональных антител (протокол № 17 от 22.10.2016), позиция не изменилась. По общему мнению членов профильной комиссии, эффективность и безопасность лечения, а не только

экономическая целесообразность, должны быть определяющими при назначении ГИБП (оригинального или биосимиляра). Использование биосимиляра ГИБП наиболее оправданно у пациентов, ранее не получавших ГИБП. Маркировка биосимиляров ГИБП должна отличаться от маркировки оригинальных ГИБП. Кроме того, не следует использовать МНН препарата и (или) активной субстанции оригинального ГИБП, не допускается автоматическая замена оригинального ГИБП на его биосимиляр. Замена препаратов может осуществляться только на основании консенсуса лечащего врача и пациента. В случае необходимости каждое показание, зарегистрированное для оригинального (референтного) ГИБП, следует подтверждать в специально спланированных рандомизированных клинических исследованиях, в которых бы сравнивались биосимиляр и оригинальный препарат.

По словам докладчика, только активная позиция медицинского сообщества будет способствовать дальнейшему развитию ревматологии не только как науки, но и как специальности.



К.м.н.
И.Н. Шендригин

Продолжил дискуссию на тему недопустимости автоматической замены оригинального препарата на его биосимиляр по немедицинским причинам руководитель ревматологического центра Ставропольской краевой клинической больницы, к.м.н., доцент Иван Николаевич ШЕНДРИГИН. Выступающий от-

Обоснование недопустимости замены оригинального препарата на биоаналог по немедицинским причинам

метил, что в реальной клинической практике ревматологам приходится руководствоваться имеющимися нормативными документами. К сожалению, в современных рекомендациях и законодательных актах вопросам замены оригинального лекарственного средства на биосимиляр не уделено должного внимания. Недостаточно разработаны критерии оценки эффективности и безопасности биосимиляров. Наиболее часто немедицинские переключения ассоциированы с развитием НЯ и осложнений.

В реальной клинической практике основным инструментом контроля эффекта переключения с оригинального препарата на биосимиляр является непрерывный

аудит серьезных НЯ. При этом решение о дальнейшей стратегии лечения требуется принимать быстро. После получения сообщения о серьезном НЯ, возникшем на фоне применения биосимиляра, врачебная комиссия должна дать заключение о возможном назначении лекарственного средства по торговому наименованию.

Поскольку немедицинское переключение – очевидный и всевозрастающий фактор, оказывающий влияние на эффективность лечения пациентов с ревматическими заболеваниями, необходима законодательная инициатива, направленная на ограничение немедицинского переключения у стабильных пациентов. ☺