

УДК 616.155.1:615.273.2

С.К. ТУГАНБЕКОВА

Национальный Научный Медицинский Центр, г. Астана, Казахстан

ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОРИГИНАЛЬНЫХ ЭРИТРОПОЭТИНОВ И БИОСИМИЛЯРОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ



Проанализировав доказательную базу и клинические исследования биосимиляров и оригинальных биологических препаратов, необходимо понимать, что замещение оригинальных эритропоэтинов должно проходить с особой осторожностью при строгом мониторинге пациентов. Регистрация препарата в Казахстане не означает, что препарат должен сразу закупаться для сотен и тысяч больных, пока не проверены его эффективность и безопасность в нашей стране, и пока не получен локальный опыт применения препарата не менее 1-го года. Специалисты в медицинских организациях при выборе терапии должны руководствоваться лекарственным формуляром, протоколами лечения, успешным опытом применения и заявлять в потребностях те препараты, которые доказали свою эффективность и безопасность в лечении анемии.

Ключевые слова: оригинальные эритропоэтины, биосимиляры, Бинокрит, иммуногенность, локальный опыт.

Для ссылки: Туганбекова С.К. Вопросы применения оригинальных эритропоэтинов и биосимиляров в клинической практике // Журн. Медицина. – 2015. – №2 (152) . – С. 86-88

Мировая биофармацевтическая промышленность вступила в новую эру своего развития. В связи с завершением сроков патентной защиты некоторых оригинальных биологических препаратов, созданных более 20 лет назад, так называемые биоаналоги (биосимиляры) вводятся в мировую клиническую практику.

К биологическим продуктам относятся и препараты человеческого рекомбинантного эритропоэтина, которые используются для лечения анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Анемия является наиболее частым и постоянным проявлением ХПН в терминальной стадии заболевания [1] и широко распространена при всех видах заместительной почечной терапии, однако наибольшее число больных с анемией наблюдается на программном гемодиализе: при отсутствии лечения уровень гемоглобина менее 100 г/л обычно наблюдается у более чем 90% больных [2]. В настоящее время в Казахстане более 3500 пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии в виде получения программного гемодиализа. Главную роль в развитии ренальной анемии играет недостаток выработки эндогенного эритропоэтина, что приводит к развитию стойкой анемии и требует проведения заместительной гормональной терапии [1]. Проблема коррекции ренальной анемии обусловлена цикличностью гемоглобина, что характерно для 90% пациентов с почечной анемией, получающих лечение эритропоэтин-стимулирующими препаратами. Цикличность уровня гемоглобина связана с частым пересмотром дозы эритропоэтин-стимулирующего препарата и ассоциирована с повышенной заболеваемостью и смертностью. На сегодняшний день существует клиниче-

ская потребность в препаратах, позволяющих оптимизировать лечение и добиваться стабильного уровня гемоглобина в пределах целевого диапазона.

Первым синтезированным эритропоэтином является эпозетин альфа (Эпрекс, производитель Янссен Силаг). Эпрекс был синтезирован в 80-х годах, позже стали появляться на рынке остальные эритропоэтины. Оригинальный эритропоэтин является эталоном для сравнения других эритропоэтинов в эффективности и безопасности препаратов [3]. Срок действия патента Эпрекса закончился в 2006 году, после чего стали активно внедряться в мировую практику врачи биосимиляры эритропоэтина альфа (Эпокрин, Бинокрит, Эральфон, Релипоэтин и т.д.). Неоднозначные результаты проведенных научных клинических исследований по некоторым препаратам, в которых изучалась биоэквивалентность биосимиляров, сегодня вызывают опасения у врачей, т.к. многие препараты не являются биоэквивалентными.

При разработке оригинального препарата его изучают десятилетиями, проводят различные фазы исследований на эффективность и безопасность, биосимиляры же сравниваются в биоэквивалентности с оригинальными препаратами и не проходят полного объема всех исследований.

По данным многочисленных клинических исследований биологические препараты, стимулирующие эритропоэз, и биосимиляры не являются идентичными по своей структуре из-за сложной структуры и многоступенчатых процессов производства белковых препаратов. Биосимиляры только похожи на оригинальные препараты [1, 2]. Степень подобия между оригинальным продуктом и его биоаналогом сложнее оценить, чем между оригинальной фармацевтической мо-

Контакты: Туганбекова Салтанат Кенесовна, д.м.н., профессор, главный внештатный нефролог МЗСР РК, заместитель генерального директора по науке, Национальный Научный Медицинский Центр, г. Астана, Казахстан. Тел. 8 (7172) 57-78-23, e-mail: national-imc@rambler.ru

Contact: Saltanat Kenesovna Tuganbekova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Independent Nephrologist of the Ministry of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan, Deputy Director General at the National Research Medical Center in Astana, Kazakhstan. Tel. 8 (7172) 57-78-23, e-mail: national-imc@rambler.ru

лекулой и дженериком с маленькой молекулярной массой. Это подтверждает, что биосимиляры не равны генерическим препаратам. Именно поэтому в Кодексе Республики Казахстан о здоровье народа и системе здравоохранения биосимиляры и генерики имеют совершенно разные определения. Таким образом, клинические данные, полученные в многочисленных исследованиях оригинального биологического продукта, не могут автоматически приниматься равными и идентичными для биосимиляров [3].

В связи со сложностью производственных процессов биопрепаратов с большой молекулярной массой произвести полностью идентичный биосимиляр, соответствующий оригинальному, невозможно. Оригинальные биологические препараты от биосимиляров отличаются по содержанию изоформ и представляют разные гликозилирования, которые происходят из различных клеточных линий, используемых для производства белка [4]. Технология производства рекомбинантного белка также предполагает и высокое содержание в промежуточном продукте примесей. Такие характеристики, как гликозилирование и очистка препарата от примесей, влияют на стабильность, фармакокинетику и иммуногенные свойства белка [5, 6, 7, 8]. Также эти факторы могут повлиять на возникновение реакции антител у пациентов и, как следствие, возникновение иммунного ответа. Иммуногенность является важным вопросом при разработке и производстве биологических препаратов. Это также касается и эпоэтинов, для которых образование антител может иметь серьезные последствия [5, 6, 7, 8]. Необходимо понимать, что использование биосимиляров может привести к возникновению побочных эффектов и иметь негативные последствия.

По результатам одного из последних обзоров – 10-летнего опыта использования биосимиляров в Европе, рассматривались иммуногенные свойства биосимиляра эпоэтина альфа. В исследовании биосимиляра эпоэтина альфа (Бинокрит) на здоровых добровольцах (n=98), не было замечено нежелательных побочных эффектов [8]. В то время как в другом рассматриваемом сравнительном двойном слепом клиническом исследовании у 6 больных с ХПН, находящихся на гемодиализе (n=261) и получающих внутривенно 3 раза в неделю заместительную гормональную терапию данным биосимиляром в течение 28 недель, наблюдались нежелательные явления [8].

В настоящее время на территории РК лечение ренальной анемии проводится оригинальными препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина – эпоэтином альфа (Эпрекс), эпоэтином бета (Рекормон), метоксиполиэтиленгликоль эпоэтином бета (Мирцера), дарбэпоэтином альфа (Аранесп). Их применяют длительно, часто пожизненно в качестве заместительной антианемической терапии [1]. Эффективная коррекция анемии экономически целесообразна, т.к. позволяет снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХПН, а у пациентов на преддиализной стадии позволяет продлить время до необходимости назначения дорогостоящего гемодиализа, тем самым увеличивая продолжительность жизни и улучшая качество жизни пациентов [1, 2].

Данная ситуация с биосимилярами коснулась и эритропоэтинов в Казахстане, первый биосимиляр эпоэтина альфа

зарегистрирован в декабре 2014 года. В Кодексе РК «О здоровье народа и системе здравоохранения», государственная политика в области здравоохранения проводится на основе принципа отнесения здоровья населения, безопасности, эффективности и качества лекарственных средств к факторам обеспечения национальной безопасности. Специалисты в медицинских организациях руководствуются лекарственным формуляром, протоколами лечения, заявляют в потребностях те препараты, которые доказали свою эффективность и безопасность в лечении анемии.

Согласно полученному многолетнему опыту, терапия оригинальными препаратами эритропоэтина, гарантирует эффективность и безопасность проводимой терапии, дает уверенность врачам в назначении заместительной терапии. Замещение же оригинальных эритропоэтинов на биосимиляры, не имеющие опыта применения в нашей стране, подвергает риску специалистов и может привести к появлению непредсказуемых последствий для пациентов [3] и системы здравоохранения в целом. Так в Киргизии использовался новый дешевый биоаналог эпоэтина альфа, который привел к возникновению серьезных побочных эффектов у 40 пациентов, находящихся на гемодиализе. При этом препарат был зарегистрирован в республике. Информация о сложившейся ситуации была освещена в СМИ Киргизии и Великобритании, последовало немало судебных разбирательств со стороны представителей здравоохранения, компании-производителя и самими пациентами, принимавших биосимиляр эпоэтина альфа [10, 11, 12].

Проанализировав доказательную базу и клинические исследования биосимиляров и оригинальных биологических препаратов, необходимо понимать, что замещение оригинальных эритропоэтинов должно проходить с особой осторожностью при строгом мониторинге пациентов [10, 11, 12]. Перевод пациента с одного биопрепарата на другой может представлять серьезный риск для пациента. Поэтому, прежде чем закупать и использовать препараты в рамках оказания гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, биосимиляры должны получить достаточный опыт применения в РК, которого в настоящий момент нет. Данный факт также задокументирован в постановлении Правительства РК №1729, в главе 4 описаны требования к закупаемым и отпускаемым иммунобиологическим лекарственным средствам по оказанию гарантированного объема бесплатной медицинской помощи. Медицинские иммунобиологические препараты должны иметь достоверные данные о клинических испытаниях в стране производителя или испытания на биоэквивалентность и об опыте применения в Республике Казахстан и(или) в странах СНГ не менее одного года. Биосимиляры должны иметь данные об идентичности, клинической эффективности и безопасности, подтвержденные уполномоченным органом в сфере обращения лекарственных средств.

Таким образом опыт применения биосимиляров и иммунобиологических препаратов не менее 1-го года в Казахстане позволит доказать эффективность и безопасность применения препаратов. Мы рекомендуем выбирать эритропоэтинстимулирующие средства, основываясь на балансе информации по фармакодинамике, безопасности, данных по клиническим исходам, стоимости и

доступности. Это важно учитывать на практике и не допускать назначения и закупа непроверенных препаратов при оказании ГОБМП, т.к. в противном случае здоровье пациентов будет находиться под риском и это может повлечь за собой неэффективное использование бюджетных средств. Регистрация препарата в Казахстане не означает, что препарат должен сразу закупаться для сотен и тысяч больных, пока не проверены его эффективность и безопасность в нашей стране, и пока не получен локальный опыт применения препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Применение Эпрекса (эпоэтин альфа) при анемии у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности: Учебное пособие. Под ред. А.В. Ватазина и Е.М. Шиловой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Практическая медицина, 2006
- 2 Шилов В.Ю. Перспективы лечения анемии у больных хронической почечной недостаточностью // Клинист. – 2006. – № 4. – С. 4-13
- 3 Бредер В. Эпрекс в лечении анемии: 20 лет сопроводительной терапии в клинической онкологии // Медицинский вестник. – 2008. – №35
- 4 Vera Brinks, Andrea Hawe, Abdul H.H. Basmeleh, Liliana Joachin-Rodriguez, Rob Haselberg, Govert W. Somsen, Wim Jiskoot, and Huub Schellekens, Quality of Original and Biosimilar Epoetin Products, Pharm Res. Feb 2011; 28(2): 386–393. Published online Oct 1, 2010. doi: 10.1007/s11095-010-0288-2
- 5 Brooks S.A. Strategies for analysis of the glycosylation of proteins: current status and future perspectives // MolBiotechnol. – 2009. – N43. – P. 76–88
- 6 McKoy JM, Stonecash RE, Cournoyer D, Rossert J, Nisenson AR, Raisch DW, Casadevall N, Bennett CL. Epoetin-associated pure red cell aplasia: past, present, and future considerations // Transfusion. – 2008. – N48. – P. 1754–1762
- 7 Hermeling S, Crommelin DJ, Schellekens H, Jiskoot W. Structure-immunogenicity relationships of therapeutic proteins // Pharm Res. – 2004. – N21. – P. 897–903. CrossRefMedline
- 8 Rosenberg AS. Effects of protein aggregates: An immunologic perspective // Aaps J. – 2006. – N8. – P. E501–E507
- 9 Paul D Chamberlain, NDA Advisory Board, NDA Advisory Services Ltd, Surrey, UK, Multidisciplinary approach to evaluating immunogenicity of biosimilars: lessons learnt and open questions based on 10 years' experience of the European Union regulatory pathway // Dovepress journal. – 25 June 2014

- 10 <http://inozpress.kg/news/view/id/38904>
- 11 <http://www.theguardian.com/world/2013/mar/04/british-firm-poor-drugs-kyrgyzstan>
- 12 <http://zdorovie.akipress.org/news:16780>

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

С.К. ТУҒАНБЕКОВА

*Ұлттық ғылыми медицина орталығы,
Астана қ., Қазақстан*

ТҮПНҰСҚАЛЫҚ ЭРИТРОПОЭТИНДЕР МЕН БИОСИМИЛЯРЛАРДЫҢ АРАСЫНДА ТЕРАПИЯНЫ ТАҢДАУДА БЕРІЛЕТІН КЕҢЕСТЕР

Биосимилярлар мен түпнұсқалық биологиялық дәрілердің дәлелдеу базасы мен емханалық зерттеулерін сараптай отырып, түпнұсқалық эритропоэтиндерді алмастыруды науқастарды қатаң түрде мониторингтеу кезінде ерекше сақтылықпен жүргізу керектігін түсіну керек. Дәріні Қазақстанда тіркеу – дәріні бірден жүздеген және мыңдаған науқастар үшін сатып алу керектігін білдірмейді, оның біздің елдегі тиімділігі мен қауіпсіздігі тексеріліп, дәріні кемінде 1 жыл қолданудың жергілікті тәжірибесі алынуы керек. Медициналық ұйымдардағы мамандар терапияны таңдаған кезде дәрілік формулярды, емдеу хаттамасын, қолданудың табысты тәжірибесін басшылыққа алулары және анемияны емдеген кезде өзінің тиімділігі мен қауіпсіздігін дәлелдеген дәрілерге деген қажеттілікті көрсетулері керек.

Негізгі сөздер: түпнұсқалық эритропоэтиндер, биосимилярлар, Бинокрит, иммунды-тектілік, жергілікті тәжірибе.

S U M M A R Y

S.K. TUGANBEKOVA

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director
General for Research at the National Research Medical
Center in Astana, Kazakhstan*

RECOMMENDATIONS FOR THE CHOICE OF THERAPY BETWEEN ORIGINAL EPOETINS AND BIOSIMILARS

Having analyzed evidentiary base and clinical researches of biosimilars and original biological drugs, it is necessary to understand that substitution of original erythropoietin should be conducted with special care and under the strong monitoring of patients. The registration of drug in Kazakhstan doesn't mean that preparation should be purchased for hundreds or even thousands of patients while its effectiveness and safety in our country is not checked and at least 1-year local experience of drug application is not obtained. When deciding on therapy, medical staff should be guided by a drug formulary, treatment protocols, successful drug use results and request only those drugs that have been proved effective and safe in treating anemia.

Key words: original erythropoietin, biosimilars, Binocrit, immunological potency, local experience.

Статья поступила в редакцию 25.02.2015 г.