

УДК 615.03; 615.1/3

А.Е. ГУЛЯЕВ¹, С.К. ТУГАНБЕКОВА², З.Т. ШУЛЬГАУ³, С.К. ЖАУГАШЕВА⁴, Д.Д. МУХАМБЕТОВ⁵¹ЧУ «Центр наук о жизни» Назарбаев Университета, г. Астана²Национальный научный медицинский центр, г. Астана,³Национальный центр биотехнологии, г. Астана,⁴Карагандинский государственный медицинский университет,⁵Медицинский университет, г. Астана

БИОСИМИЛЯР ЭПОЭТИНА АЛЬФА НА КАЗАХСТАНСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ



Гуляев А.Е.

Статья представляет собой обзор литературных данных и отчетов о клинических исследованиях биосимиляра эпозтина альфа. На основании анализа представленных материалов, констатируется полная биоэквивалентность и терапевтическая эквивалентность биосимиляра EPIAO® оригинальному препарату эпозтина альфа.

Ключевые слова: эпозтин альфа, биосимиляр, биоэквивалентность, еріао, эффективность, токсичность.

Для ссылки: Гуляев А.Е., Туганбекова С.К., Шульгау З.Т., Жаугашева С.К., Мухамбетов Д.Д. Биосимиляр эпозтина альфа на казахстанском фармацевтическом рынке // Журн. Медицина. – 2015. – №2(152). – С. 89-92

Биологические препараты, в том числе рекомбинантный эритропоэтин человека – эпозтин, продолжают играть важнейшую роль в контроле течения ряда тяжёлых и фатальных заболеваний. Это понятно и общепризнанно, но не менее известен также факт высокой, даже чрезмерной стоимости патентованных, оригинальных биологических препаратов. Последнее обстоятельство открывает путь на фармацевтический рынок и к пациенту биоподобиям (биосимилярам) этих препаратов, в частности биосимилярам эпозтина альфа.

Биосимиляр – это препарат, который является «очень похожим на эталонный продукт, несмотря незначительные различия в клинически активных компонентах». При этом не существует никаких клинически значимых различий между биосимиляром и оригинальным биопрепаратом с точки зрения безопасности, чистоты и активности. Преимущество биосимиляров в том, что они значительно дешевле, чем оригинальные препараты, а применение их позволяет существенно увеличить доступность лечения и обеспечить экономиию бюджета здравоохранения [1].

Биосимиляры эпозтина используются в Европе с 2007 года, биосимиляр именно эпозтина альфа стал одним из первых препаратов такого рода, одобренным для использования в Соединённых Штатах. Огромное количество исследований и докладов продемонстрировало, что профили эффективности и безопасности биосимиляров эпозтина, принятых в Европе и Америке, не отличаются от оригинала эпозтина альфа [2]. Абсолютно всеми подчёркивается, что наличие на рынке эпозтинов по более низким ценам может оказать существенное влияние на доступность лечения анемии при хроническом заболевании почек и анемии в онкологии.

История появления биосимиляров эпозтина на фармацевтическом рынке не проста и полна коллизий, знание которых может облегчить восприятие биосимиляров эпозтина отечественными врачами.

Ещё в 2005 г. появилась статья С. Combe и соавт. [3], предупреждающая, что ввиду скорой утраты патентной защиты на эпозтин, должны появиться на европейском рынке биоподобные версии эпозтина альфа (биосимиляры). Авторы проанализировали известные к тому времени отчеты по биосимилярам эпозтина и не выявили необходимой сопоставимости имевшихся на тот момент биосимиляров с оригинальным эпозтином альфа, при этом авторы обзора указывают, что клинические исследования не были достаточно строгими и полноценными (среднее число пациентов было всего 41), чтобы показать эквивалентную безопасность и эффективность. Особенно подчёркивалось, что требуются крупные долгосрочные исследования для адекватного мониторинга безопасности.

Именно эти работы стимулировали особенный и пристальный интерес к проблемам появления на рынке биосимиляров эпозтина. Совершенно правомерно подчёркивалось, что врачи и фармацевты должны быть знакомы с фармакологическими особенностями биосимиляров: производственный процесс может отличаться от оригинала, клинические признаки могут быть экстраполированы с оригинала, гликопротеины, входящие в эпозтин, могут содержать иные изоформы, гипотетически иммуногенность может отличаться от оригинала. Но клинический эффект биосимиляра и оригинального препарата должен совпадать по конечным точкам [4].

Ввиду таких сообщений регуляторные органы большин-

Контакты: Гуляев Александр Евгеньевич, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник «Центр наук о жизни» Назарбаев Университета. Тел. +7 701 314 63 90, e-mail: akin@mail.ru

Contact: Alexander E. Gulyaev, MD, professor, leading researcher "Center for Life Sciences" Nazarbayev University. Tel. + 7 701 314 63 90, e-mail: akin@mail.ru

ства стран пришли к выводу о необходимости получения более жёстких клинических доказательств качества, эффективности и безопасности биосимиляров и только после этого соглашаются считать биосимиляры жизнеспособным вариантом оригинального препарата и привлекательной заменой оригинальному препарату ввиду относительно низкой стоимости.

После пяти лет использования биосимиляров эпоэтина в Европе на основе пострегистрационных интервенционных или наблюдательных исследований и сравнений качества биосимиляров и оригинала был опубликован обзор A. Mikhail и M. Farouk [5], подтверждающий добросовестность зарегистрированных биосимиляров эпоэтина альфа, особенно отмечался значительный фармакоэкономический выигрыш при переходе с брэнда на биосимилар. Фармакоэкономическая целесообразность использования биосимиляра эпоэтина доказывается и работой P. Quon и соавт. [6]. Однако указывается, что биосимилар не может считаться полностью идентичным эталонному продукту и не могут два различных биосимиляра одного и того же эталонного продукта считаться эквивалентными друг другу. Переход с брэнда на биосимилар и переход с одного биосимиляра на другой, в соответствии с последними директивами ЕС, является прерогативой клинициста, такое замещение непозволительно фармацевтам.

Биосимиляры эпоэтина, утверждённые Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) или в США (FDA), имеют сравнимую эффективность и сопоставимый профиль безопасности с оригиналом эпоэтина альфа. Но несколько иная ситуация складывалась в Азии. Тревожающий рост случаев аплазии эритроцитарного ростка костного мозга в Таиланде после применения местных эпоэтинов, а также тех, которые производятся в странах Латинской Америки, показал, что жёсткий протокол фармаконадзора для препаратов, не имеющих доказательств эквивалентности, необходим [7]. Впрочем, понятно, что для всех стран, не только азиатских, строгие процедуры фармаконадзора необходимы для выявления потенциальных различий в безопасности между биосимилярами и их брэндами в процессе длительного применения после регистрации [8].

Биосимиляры эпоэтина альфа пришли и на наш казахстанский фармацевтический рынок, зарегистрирован рекомбинантный человеческий эритропоэтин альфа для инъекций в предварительно наполненных шприцах по 2000IU/3000IU/4000IU/10000IU в 1 мл под торговым названием ЕРІАО® производства Shenyang Sunshine Pharmaceutical Co., Ltd. (Китай).

В отношении этого препарата, одного из очень немногих, получены все доказательства того, что к нам поступил совершенно добросовестный биосимилар эритропоэтина.

Ещё в 2009 году S.S. Park и соавт. [9] сравнили физические и химические свойства 16 биосимиляров рекомбинантного человеческого эритропоэтина, сделанных в Корее (4), Китае (7) и Индии (5), с оригинальным препаратом эпоэтина альфа, производства Amgen Inc Эпогеном (Epoen). Установлено, что от оригинального препарата большинство воспроизведённых эпоэтинов отличаются по

изоформам (число сиаловых кислот на белок), уровню pH, осмолярности, потенциалу биологической активности *in vitro*, соответствию заявляемой концентрации той концентрации, которая определена ELISA, наличию ковалентных агрегатов в растворе. Исключение составил препарат китайского производства ЕРІАО®, для которого было выявлено очевидное подобие оригинальному препарату. При этом авторы исследования справедливо указывают в заключении, что биофизические и биохимические различия между рекомбинантными белками не являются прямыми предикторами клинического эффекта и окончательное заключение может дать только сравнительное клиническое исследование.

Полноценные исследования биоэквивалентности и сравнительные клинические исследования для препарата ЕРІАО® проведены в полном объёме в соответствии с требованиями ЕМЕА (Европейское медицинское агентство) по биосимилярам [10] и их результаты представлены ниже.

Биоэквивалентность ЕРІАО® 4000 МЕ после подкожного введения по отношению к оригинальному препарату Ергех® была изучена на 24 здоровых добровольцах. По уровню пиковой концентрации в плазме крови (C_{max}), времени создания пиковой концентрации (T_{max}), площади под кривой концентрация-время (AUC 0-t и AUC 0-∞) не было статистически значимых различий (p>0,05) между ЕРІАО® и Ергех®. Препараты признаны полностью биоэквивалентными [11].

Результаты клинических исследований в соответствии с опубликованными работами [12-19] были сведены в таблицу 1, представленную ниже.

В целом, принципиальных различий в биологической активности между биосимиларом эпоэтина ЕРІАО® и оригинальными препаратами эритропоэтина – Эпрексом, Рекормоном и другими, практически не существует, а если какое-либо различие и может быть теоретически предположено, то оно заведомо будет меньше, чем, например, различие в эффекте между эпоэтином альфа, введённом внутривенно и введённом подкожно [20].

Особо считаем нужным подчеркнуть, что множество преувеличенных опасений основываются на потенциальном риске индукции антителами аплазии красных клеток при использовании биосимиляров эпоэтина. Однако, во-первых, это крайне редкое нежелательное действие эпоэтинов, порядка 1:10000 пациентов [21], что сравнимо с расчётным риском развития жизнеугрожающей анафилактической реакции на внутривенное введение пенициллина (1:5000) [22]. Во-вторых, соблюдение очень жёстких правил, установленных ЕМЕА по биосимилярам [10], означает, что шансы клинического проявления иммуногенности очень малы, если препарат прошёл все испытания.

Таким образом, поступающий на казахстанский фармацевтический рынок биосимилар эпоэтина альфа ЕРІАО® является добросовестным воспроизведённым эритропоэтином, полностью биоэквивалентным и терапевтически эквивалентным оригинальному препарату. Неоспоримое преимущество в сравнении с оригинальными препаратами при равной эффективности и безопасности – существенно более низкая стоимость. При этом рекомендациям к ши-

Таблица 1 – Результаты исследования эффективности и безопасности ЕРІАО®

Название исследования	Дизайн	Результаты
Evaluate Safety and Efficacy of EPIAO® finished product on anemic patients with CRF and compare it with imported r-HuEPO	Рандомизированное многоцентровое исследование: ЕРІАО® (3000 IU/ml) сравнивали с Rescomon (Boehringer) (3000 IU/ml) внутривенно или подкожно 100 – 150 IU/kg. 160 пациентов на гемодиализе с хронической почечной недостаточностью	ЕРІАО® так же эффективен, как Rescomon (91,7% vs. 93,0%) и также безопасен (число нежелательных явлений 18,4% в группе ЕРІАО® и 21,3% в группе Rescomon)
Evaluate the efficacy and safety of EPIAO® finished product in anemic patients with CRF	Рандомизированное многоцентровое исследование: ЕРІАО® (3000 IU/ml) внутривенно или подкожно 100 – 150 IU/kg 162 пациента на гемодиализе с хронической почечной недостаточностью	Эффективность ЕРІАО® в лечении почечной анемии была надёжной, значение НВ увеличилось с 2-й недели лечения, у 91,7% пациентов нормализовался уровень НВ
Evaluate the efficacy and safety of EPIAO® finished product in peri-operative patients	Рандомизированное многоцентровое исследование: ЕРІАО® (3000 IU/ml) при подкожном введении 150 IU/kg против плацебо у 105 пациентов с большими ортопедическими операциями	ЕРІАО® 3 раза в неделю в течение 2 недель, начиная за 10 дней до операции и 4 дня после операции увеличивает по сравнению с контрольной группой средние значения гемоглобина и гематокрита, а также снижает потребность в переливании крови после операции (32% для контрольной группы, 12% для ЕРІАО, P<0,01)
Evaluate the efficacy and safety of EPIAO® finished product in the treatment of cancer related anemia.	Рандомизированное многоцентровое исследование: ЕРІАО® (3000 IU/ml) при подкожном введении 150 IU/kg против плацебо у 127 онкологических пациентов с анемией на фоне химиотерапии.	Введение ЕРІАО® 150 МЕ / кг три раза в неделю может значительно увеличить значение НВ у большинства больных раком (положительный ответ в 60%) и снизить потребность в переливании крови, r-HuEPO был безопасным и эффективным в лечении, связанном с онкологией анемии.

рокому использованию должно предшествовать пилотное клиническое исследование биосимиляра эпоэтина альфа ЕРІАО® в отечественных клиниках.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Wish JB. The approval process for biosimilar erythropoiesis-stimulating agents // Clin J Am Soc Nephrol. – 2014 Sep. 5. – Vol. 9(9). – P. 1645-51
- 2 Fishbane S, Shah HH. The Emerging Role of Biosimilar Epoetins in Nephrology in the United States // Am J Kidney Dis. – 2015 Jan 9. – pii: S0272-6386(14)01528-5
- 3 Combe C1, Tredree RL, Schellekens H. Biosimilar epoetins: an analysis base don recently implemented European medicine sevaluation agency guidelines comparability of biopharmaceutical proteins // Pharmacotherapy. – 2005 Jul. – Vol. 25(7). – P. 954-62
- 4 Jelkmann W. Biosimilar epoetins and other “follow-on” biologics: update on the European experiences // Am J Hematol. – 2010 Oct. – Vol. 85(10). – P. 771-80
- 5 Mikhail A, Farouk M. Epoetin biosimilars in Europe: five years on // Adv Ther. – 2013 Jan. – Vol. 30(1). – P. 28-40
- 6 P. Quon, M. Gitlin, J. Isitt, S. Mohan, W. M. McClellan, J. Javier, G. de Lissovoy, Ch. S. Hollenbeak Cost-effectiveness of Treating Chronic Anemia with Epoetin Alfa among Hemodialysis Patients in the United States // Health Outcomes Research in Medicine. – May 2012. – Vol. 3, Issue 2. – P. e79-e89
- 7 Hörl WH Differentiating factors between erythropoiesis-

stimulating agents: an update to selection for anaemia of chronic kidney disease // Drugs. – 2013 Feb. – Vol. 73(2). – P. 117-30

8 Casadevall N1, Edwards IR, Felix T, Graze PR, Litten JB, Strober BE, Warnock DG. Pharmacovigilance and biosimilars: considerations, needs and challenges // Expert Opin Biol Ther. – 2013 Jul. – Vol. 13(7). – P. 1039-47

9 S.S. Park, J. Park, J. Ko, L. Chen, D. Meriage, J. Crouse-Zeineddini Biochemical Assessment of Erythropoietin Products From Asia Versus US Epoetin Alfa Manufactured by Amgen // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2009. – Vol. 98. – P. 1688-1699

10 Annex to Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues—Guidance on Similar Medicinal Products containing Recombinant Erythropoietins CHMP/94526/05, 2006

11 Bioequivalence of epoetin alpha 4000 iu injection after subcutaneous administration Study Report: №3 – 2008, March 10, 2008 Yu yang, Li xuewang, Zhulin, etc. Bioavailability and bioequivalence of single dosage of r-HuEPO administrated by intravenous injection in normal volunteers // Chinese medical sciences journal. – 2001. – N23. – P. 237-238

12 US rHuEPO Predialysis Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of the therapeutic use of rHuEPO for anemia associated with chronic renal failure in predialysis patients // Am J Kidney Dis. – 1991. – Vol. 18(3). – P. 420

13 Ding Xiaoqiang, et al. Administration of recombinant

human erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis // Chin medicine. – 1993. – N32. – P. 100

14 Ji Shuming, Li Leishi, Ji Daxi, et al. Administration of recombinant human erythropoietin in patients on sufficient hemodialysis // Chin medicine. – 1993. – N32. – P. 400

15 Tryba M, Epoetinalfa plus autologous blood donation in patients with a low hematocrit scheduled to undergo orthopedic surgery // Seminary on hematologyvol. – 1992. – Vol. 33, N2. – P. 22-26

16 Kasper C, Terhaar A, Fossa A, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer-related anemia // Eur J Haematol. – 1997. – N58. – P. 251-6

17 Kurz C, Marth C, Windbichler G, et al. Erythropoietin treatment under polychemotherapy in patients with gynecologic malignancies: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled multicenter study // Gynecol Oncol. – 1997. – N65. – P. 461-6

18 Yebenbaofu, etc. Multi-center clinical trial for subcutaneous injection of rhEPO for treatment of CAPD // Peritoneal Dialysis International. – 1993. – Vol. 14 (1). – P. 56

19 Weiss et al. Multi-center clinical trial renal anemic patients on dialysis with treatment of single dose rhEPO // Nephrol Dial Transplant. – 2000. – N15. – P. 1014-19

20 Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis // N Engl J Med. – 1998. – N339. – P. 578–583

21 Rossert J, Casadevall N, Eckardt KU. Anti-erythropoietin antibodies and pure red cell aplasia // J Am Soc Nephrol. – 2004. – N15. – P. 398–406

22 Krause RS. Anaphylaxis. Medscape updated 6 October 2008. <http://emedicine.medscape.com/article/756150-overview> (31 January 2009, date last accessed)

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

А.Е. ГУЛЯЕВ¹, С.К. ТУҒАНБЕКОВА², З.Т. ШУЛЬГАУ³, С.К. ЖАУҒАШЕВА⁴, Д.Д. МУХАМБЕТОВ⁵

¹«Өмір туралы ғылымдар орталығы»

Назарбаев Университетінің ЖК, Астана қ.,

²Ұлттық ғылыми медициналық орталық, Астана қ.,

³Ұлттық биотехнология орталығы, Астана қ.,

⁴Қарағанды мемлекеттік медицина университеті, Қарағанды қ.,

⁵Астана медицина университеті, Астана қ.

ҚАЗАҚСТАН ФАРМАЦЕВТИКА НАРЫҒЫНДА ЭПОЭТИН АЛЬФА БИОСИМИЛЯРЫ

Мақала эпозтин альфа биосимилярының клиникалық зерттеулері туралы жарияланған деректер мен есептерге жасалған шолу болып табылады. Ұсынылған материалдардың талдауы негізінде ЕРІАО® биосимилярының түпнұсқа эпозтин альфа дәрі-дәрмегіне фармакокинетикалық тұрғыдан толығымен тең әрі емдік тұрғыдан тең екені белгіленді.

Негізгі сөздер: эпозтин альфа, биосимиляр, биоэквивалент, еріао, тиімділік, улағыштық.

S U M M A R Y

A.E. GULYAYEV¹, S.K. TUGANBEKOVA², Z.T. SHULGAU³, S.K. ZHAUGASHEVA⁴, D.D. MUKHAMBETOV⁵

¹«Center for life sciences» PE of Nazarbayev University, Astana c.,

²National scientific medical research center, Astana c.,

³National research center of biotechnology, Astana c.,

⁴Karaganda state medical university, Karaganda c.,

⁵Astana Medical University, Astana c.

BIOSIMILAR EPOETIN ALFA IN THE KAZAKHSTAN PHARMACEUTICAL MARKET

The article is a review of published data and reports on clinical trials of epoetinalfabiosimilar. Based on the analysis of submitted materials, full bioequivalence and therapeutic equivalence of EPIAO® biosimilar to the original epoetinalfa is acknowledged.

Key words: epoetinalfa, biosimilar, bioequivalence, epiao, efficiency, toxicity.

Статья поступила в редакцию 16.02.2015 г.