Опыт применения биоаналога интерферона бета-1b для лечения рассеянного склероза

Ф.А. ХАБИРОВ, Н.Н. БАБИЧЕВА, Т.И. ХАЙБУЛЛИН, Л.А. АВЕРЬЯНОВА, Е.В. ГРАНАТОВ, Г.М. АХМЕДОВА

Казанская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России; Республиканский клинико-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань

Biosimilar of interferon-beta 1b in the treatment of multiple sclerosis and the own experience in the use of ronbetal

F.A. KHABIROV, N.N. BABICHEVA, T.I. KHAIBULLIN, L.A. AVERYANOVA, E.V. GRANATOV, G.M. AKHMEDOVA

Kazan State Medical University, Kazan

Представлены результаты применения ронбетала — российского биоаналога интерферона бета-1b для лечения рассеянного склероза (РС). В исследование включались больные РС, находившиеся на диспансерном наблюдении в период с февраля 2008 г. по март 2012 г. Все больные были обследованы неврологически с дополнительным определением оценки их состояния по шкале EDSS; фиксировали также число обострений и их исходы, наличие прогрессирования заболевания, переносимость препарата. Существенных различий в эффективности ронбетала по сравнению с бетафероном отмечено не было (частота обострений и прогрессирования РС были сопоставимы). Была практически сопоставимой и переносимость обоих препаратов, за исключением более высокой частоты гриппоподобного синдрома в начале терапии ронбеталом. Одномоментная замена бетаферона на ронбетал часто вызывала отказ больных от терапии. Это связано с недостаточной информированностью пациентов о новом препарате, необходимостью вновь проводить титрование дозы, опасениями возникновения побочных реакций.

Ключевые слова: *рассеянный склероз, интерферон бета-1b, биоаналог, ронбетал.*

The results of using ronbetal, the Russian biosimilar of interferon-beta 1b, in the treatment of multiple sclerosis (MS) are presented. The study included outpatients followed up from February 2008 to March 2012. All patients were assessed neurologically with additional evaluation using the EDSS; a number of exacerbations and their outcomes, disease progression, tolerability of the drug were recorded. No significant differences in the efficacy of ronbetal and betaferon were found. The frequency of exacerbations and MS progression were comparable for both drugs. The same was with the tolerability, with the exception of higher frequency of the flu-like syndrome at the beginning of treatment with ronbetal. A single-step substitution of betaferon for ronbetal often caused the discontinuation of treatment by patients because they were not fully informed about the new drug, need to use a new dose titration scheme and were anxious about side-effects.

Key words: *multiple sclerosis, interferon-beta 1b, biosimilar, ronbetal.*

В настоящее время рассеянный склероз (РС) представляет одну из наиболее частых неврологических причин инвалидизации лиц молодого трудоспособного возраста. Длительное время РС считался практически некурабельным заболеванием, неизменно приводящим к глубокой инвалидизации пациента. В последние два десятилетия ситуация изменилась, что связано с разработкой и внедрением в широкую клиническую практику средств патогенетической терапии — интерферонов бета и глатирамера ацетата. Такие препараты не излечивают заболевание, но позволяют изменить его течение на более благоприятное, что проявляется снижением частоты обострений и замедлением нарастания неврологического дефицита (отсюда общее название лекарственных средств этой группы — препараты, изменяющие течение РС — ПИТРС). До последнего времени интерфероны бета и глатирамера ацетат по-прежнему остаются препаратами первого выбора, эффективность и безопасность которых доказаны в крупных мультицентровых клинических испытаниях и подтверждены результатами длительного постмаркетингового наблюдения [3].

В большинстве регионов России ПИТРС стали широкодоступными в 2007 г., благодаря реализации Федеральной целевой программы «7 высокозатрат-

© Коллектив авторов, 2012

[1]e-mail: rkdcdz@rkbvl.ru
[2]e-mail: timuur@gmail.com

ных нозологий». До 2010 г. спектр закупаемых по данной программе интерферонов бета был представлен исключительно оригинальными (инновационными) препаратами — бетафероном (интерферон бета-1b, производитель «Байер Шеринг Фарма АГ», Германия), ребифом-22 и ребифом-44 (интерфероны бета-1a для подкожного введения, производитель «Мерк Сероно С.п.А.», Италия) и авонексом (интерферон бета-1a для внутримышечного введения, производитель «Биоген Айдек Лимитед», США). Истечение срока патентной защиты на интерфероны бета привело к появлению на рынке их аналогов, произведенных отечественными и зарубежными компаниями. В 2010—2012 гг. в рамках указанной выше программы начали поставляться биоаналоги — ронбетал (интерферон бета-1b, производитель ЗАО «БИОКАД», Россия), инфибета (интерферон бета-1b, производитель ЗАО «ГЕНЕРИУМ», Россия), генфаксон-22 и генфаксон-44 (интерфероны бета-1a для подкожного введения, производитель «Лаборатория Тютор САСИФИА», Аргентина), синновекс (интерферон бета-1a для внутримышечного введения, производитель «СиннаГен Ко», Иран). В настоящее время в большинстве регионов России они практически полностью заменили оригинальные препараты.

Процесс перехода с оригинальных интерферонов бета на их аналоги сопровождается возникновением ряда проблем, связанных с вопросами эффективности, переносимости и удобства применения.

В настоящей статье указанные вопросы рассматриваются в свете данных литературы и собственных наблюдений авторов. Последние касаются применения ронбетала, который стал одним из первых биоаналогов интерферона бета[1].

Несмотря на то что на страницах медицинской и фармацевтической печати в течение последних 10 лет не прекращается активная дискуссия, связанная с адекватностью аналогов биологических препаратов, применяемых для лечения разных заболеваний [6, 7, 14, 15, 18, 20, 23, 24], многие вопросы остаются нерешенными. Поэтому особое внимание в обзоре уделяется методикам создания, внедрения в медицинскую практику, изучению сопоставимости оригинального и воспроизведенного биологических средств.

Биологические препараты: оригинальные и воспроизведенные

В широком смысле слова биологическим препаратом обозначают любые лекарственные средства, получаемые (в том числе биотехнологическим путем) из живых организмов (клеток или тканей человека, животных или микроорганизмов). Примерами биологических препаратов являются вакцины, препараты крови, гормоны человека или животных и др. В контексте данной статьи под биологическим препаратом (биопрепаратом, биофармацевтическим средством) подразумевается более узкий круг соединений, а именно «лекарственные средства, содержащие в качестве активной субстанции белки, полученные с помощью биотехнологий»[2].

Биологические препараты представляют собой белки, по структуре и функциям идентичные или близкие к эндогенным человеческим цитокинам, гормонам, антителам, ферментам; производят их, как правило, биотехнологическим путем с использованием генетически модифицированных клеточных (про- или эукариотических) культур.

Биотехнологический процесс получения биологических препаратов включает выделение или синтез интересующего гена *de novo*; его перенос в выбранные клетки с созданием штамма-продуцента; стимуляцию роста и/или пролиферации клеток, содержащих встроенный ген; индукцию экспрессии данного гена, т.е. синтез целевого белкового продукта; его выделение, очистку и стабилизацию; приготовление лекарственных форм биологического препарата [17, 20].

Первые рекомбинантные белковые препараты (инсулины, эритропоэтины) появились в 80-х годах, в настоящее время количество биологических препаратов исчисляется десятками **(табл. 1)**, еще большее количество находится на разных стадиях разработки. Создание и внедрение в клиническую практику биологических препаратов считают одним из наиболее важных достижений современной медицины, что прежде всего обусловлено высокой избирательностью их действия. Выше уже упоминались успехи, достигнутые в лечение РС благодаря появлению биологических препаратов (интерферонов бета). Не менее впечатляющие успехи достигнуты при применении биопрепаратов в гематологии, онкологии, ревматологии и других областях — многие заболевания, ранее считавшиеся инкурабельными и даже фатальными, в настоящее время успешно излечиваются [6, 19, 20]. Быстро растет доля биологических препаратов на рынке. Предполагается, что к 2016 г. 7 из 10 лекарственных средств с наибольшим объемом продаж будут биологическими.

В то же время существует немаловажный аспект рассматриваемой проблемы, накладывающий известные ограничения. Речь идет о высокой стоимости биологических препаратов. В среднем стоимость одного дня лечения биологическими препаратами в 22 раза выше, чем при применении обычных (полученных химическим путем) лекарственных средств. Общие продажи биологических препаратов в 2009 г.

---

[1]Он применяется в Республике Татарстан с марта 2010 г., куда поставляется по программе «7 высокозатратных нозологий».

[2]Определение Европейского агентства по лекарственным средствам, EMEA [8, 26].

Таблица 1. **Основные группы биотехнологических лекарственных препаратов и сферы их применения**

Группа	Основные препараты*	Основные показания к применению
Эритропоэтины	Эпоэтин альфа, эпоэтин бета	Анемия при хронической почечной недостаточности, при химиотерапии, онкогематологических заболеваниях
Колониестимулирующие факторы	Филграстим, ленограстим	Нейтропения при химиотерапии, врожденные нейтропении, нейтропения при ВИЧ-инфекции, при трансплантации красного костного мозга, для мобилизации стволовых клеток периферической крови
Интерфероны альфа	Интерферон альфа-2a, интерферон альфа-2b	Онкогематологические заболевания (хронический миелолейкоз), хронические вирусные гепатиты B и C
Интерфероны бета	Интерферон бета-1b, интерферон бета-1a	Рассеянный склероз
Рекомбинантные инсулины	Инсулины человеческие генно-инженерные	Сахарный диабет
Рекомбинантные гипофизарные гормоны	Соматотропин	Гипофизарный нанизм
Рекомбинантные факторы свертывания крови	Фактор свертывания VIII	Врожденные коагулопатии (гемофилия A)
Моноклональные антитела	Ритуксимаб, инфликсимаб, базиликсимаб и др.	Онкогематологические заболевания, ревматические заболевания, профилактика отторжения трансплантата и др.

Примечание. * — представлены препараты, зарегистрированные в РФ.

достигли 93 млрд долларов США и продолжают увеличиваться более чем на 10% ежегодно. Высокая стоимость биологических препаратов составляет тяжкое бремя для системы здравоохранения и ограничивает их доступность пациентам во многих странах [16, 20].

Исторически сложилось, что по истечении времени патентной защиты на инновационное лекарственное средство на рынок выводятся его аналоги, произведенные другими компаниями — так называемые воспроизведенные лекарственные средства (генерические препараты, дженерики). Поскольку свойства оригинального лекарственного средства на этом этапе хорошо изучены, то регистрация воспроизведенных лекарственных средств производится на основании данных физико-химических исследований и данных о процессе производства без проведения клинических исследований эффективности и безопасности. Только в случае применения препарата *per os* необходимо проведение клинического исследования биоэквивалентности в сравнении с оригинальным препаратом. Обычные (не биологические) лекарственные препараты обладают малой молекулярной массой (в среднем от 160 до 800 Да); в большинстве случаев их получают путем химического синтеза. Процесс производства относительно просто контролируется и позволяет получить продукт со стабильными характеристиками качества, определяемыми стандартными аналитическими методами. Таким образом, сравнительно легко можно получить генерический препарат химической природы, который будет копией инновационного [23]. Истечение срока патентной защиты на биологические препараты первого поколения (начало 2000-х годов) создает принципиально иную ситуацию, поскольку технология синтеза оригинального препарата является закрытой интеллектуальной собственностью производителя и, как правило, недоступна другим фармацевтическим компаниям. Речь идет о том, что разработка аналога биологического препарата является гораздо более сложной задачей в сравнении с разработкой воспроизведенного препарата химической природы (дженерика) в силу гораздо большей сложности молекулы и невозможности в точности воспроизвести технологию производства оригинального препарата.

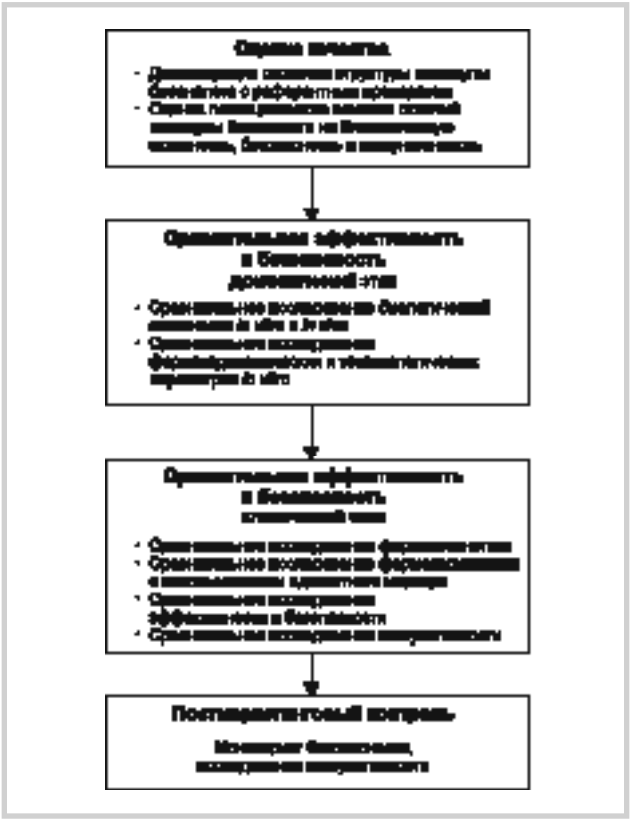
Так, эффективность биологических препаратов может падать в случае нарушения пространственной организации макромолекулы или образования агрегатов; безопасность может меняться в случае наличия технологических примесей; препарат может обладать иной стабильностью и т.д. Таким образом, подход, применяемый к регистрации химических генерических препаратов оказался недостаточным, а первоначально предложенный термин «биодженерик» (биогенерический препарат) является неприемлемым для обозначения этого класса лекарственных средств. Вместо этого рекомендовано использовать термины «биоаналог», или «воспроизведенный биологический препарат» (biosimilar, similar biotherapeutic product, subsequent entry biologic, follow-on biologic product), подчеркивающие, что он является сходным (аналогичным), но не идентичным оригинальному биологическому препарату [6, 14, 22, 24].

Особенности регистрации и практического применения биоаналогов

Признание того факта, что биоаналоги не могут рассматриваться как генерические препараты, имеет ряд важных в практическом плане последствий. В первую очередь возникает вопрос о методологии регистрации биоаналогов.

Регистрация обычных (полученных химическим путем) генерических препаратов в большинстве случаев производится по упрощенной схеме и подразумевает предоставление данных, подтверждающих, что дженерик содержит ту же активную субстанцию, что и оригинальный препарат, аналогичен ему по дозе, пути введения и биодоступности (последнее подразумевает проведение сравнительного исследования фармакокинетических параметров генерического и оригинального препаратов на небольшой группе здоровых добровольцев или пациентов с целевой патологией) [20]. Применительно к биоаналогам такой подход представляется недостаточным. Так, EMEA констатирует, что вследствие сложности препаратов, полученных с использованием биотехнологий, подход к ним, как к генерическим препаратам, с научной точки зрения не представляется приемлемым. Аналогичной точки зрения придерживается и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) [25]. Очевидно, что необходима разработка системы нормативов, регулирующих эти аспекты. В настоящее время процесс регулирования обращения биоаналогов не является завершенным, многие аспекты остаются спорными и неразработанными.

Наибольший опыт в отношении регулирования обращения биоаналогов накоплен в Евросоюзе. Европейское медицинское агентство (EMEA) разработало и опубликовало ряд нормативных документов, касающихся использования биоаналогов [8—11]: общих вопросов терминологии и регистрации биоаналогов, рекомендаций по проведению сравнительных физико-химических исследований качества, а также сравнительных доклинических и клинических исследований для эритропоэтинов, гранулоцитарных колониестимулирующих факторов, низкомолекулярных гепаринов, инсулинов, препаратов соматотропного гормона. Разработаны и находятся на согласовании рекомендации по изучению биоаналогов интерферонов бета и альфа, моноклональных антител. Разработанная EMEA процедура регистрации биоаналогов существенно сложнее таковой для генерических препаратов. В то же время она упрощена относительно процедуры регистрации нового биопрепарата. Так, при регистрации биоаналога вместо исследований, доказывающих безопасность и эффективность нового препарата как такового, предусмотрена совокупность последовательных процедур, которые призваны подтвердить, что новый биологический препарат сопоставим (аналогичен) референтному — так называемые «исследования сопоставимости» (comparability studies). В качестве референтного препарата рассматривается инновационный биологический препарат, уже зарегистрированный в Евросоюзе, с аналогичной активной субстанцией. Лекарственная форма и путь введения исследуемого и референтного продуктов должны быть одинаковыми. Сопоставимость



Схематическое представление рекомендуемых EMAE этапов регистрации биоаналога (аналогичной схемы рекомендует придерживаться ВОЗ).

должна быть продемонстрирована в отношении качества, эффективности и безопасности **(см. схему)** [21].

Сопоставление качества проводится в отношении субстанции, входящей в состав препарата. Цель данного этапа заключается в демонстрации «аналогичности» (т.е. максимальной схожести) структуры молекулы биоаналога; также оценивается потенциальное влияние выявленных отличий на биологическую активность, безопасность и иммуногенность биоаналога. Используется набор аналитических методов, направленных на определение физико-химических, биологических характеристик, степени очистки воспроизведенного биологического медицинского продукта и др.

Для сопоставления эффективности и безопасности биоаналога предусмотрен ряд доклинических и клинических сравнительных исследований.

Доклинический этап включает сравнительную оценку биологической активности *in vitro* (клеточные культуры), фармакодинамических и токсикологических параметров (исследование токсичности многократных доз) *in vivo*. Более широкие токсикологические испытания, как правило, не требуются.

Клинический этап включает одно или несколько из следующих сравнительных исследований: оценка фармакокинетики и изучение фармакодина-

мики (с использованием клинически значимого маркера); клиническое исследование эффективности и безопасности, предпочтительно двойное слепое с двумя (референтный и исследуемый препарат) или тремя (референтный, исследуемый препарат и плацебо) параллельными группами; исследование иммуногенности.

Если исследуемый препарат по всем показателям оказался сопоставим с референтным биологическим препаратом, то он может быть признан его биоаналогом и разрешен к применению. При этом рекомендации EMEA предполагают возможность одобрения препарата и без сравнительных исследований эффективности в случае демонстрации эквивалентности в исследованиях фармакокинетики и фармакодинамики с использованием клинически валидированного маркера. В любом случае, с учетом ограниченности данных, полученных при дорегистрационных исследованиях, продолжительность которых обычно не превышает 12 мес, производитель биоаналога должен представить план долгосрочного постмаркетингового наблюдения за безопасностью (включая иммуногенность).

Часто в процессе клинических исследований или после вывода оригинального препарата на рынок возникает потребность изменения технологического процесса производства лекарственного средства. Это может осуществляться с целью улучшения технологического процесса, стабильности или переносимости препарата или изменения потребительских свойств. При внесении производителем оригинального препарата изменений в процесс производства фактически речь также идет о создании биоаналога, не являющегося точной копией исходного продукта. Подходы к доказательству идентичности свойств биологического препарата до и после внесения изменений в производственный процесс подробно описаны в рекомендациях зарубежных регуляторов (ICH Q5E); как правило, они не включают проведение клинических исследований. Так, в 1996 г. FDA (Food and Drug Administration, Федеральная администрация по пищевым продуктам и лекарственным средствам США) приняла решение о регистрации препарата авонекс (интерферон бета-1a), хотя препарат, производившийся на момент регистрации, и препарат, применявшийся в клинических испытаниях, были получены с использованием различных штаммов-продуцентов. Основанием для этого стала демонстрация компанией полной идентичности физико-химических характеристик белковых молекул и их биологической активности *in vitro* без проведения клинических исследований. Состав препарата бетаферон был изменен после выхода на рынок: глюкоза была заменена на маннитол, что сделало возможным хранить препарат при температуре не выше 25 °С в течение 2 лет. Было проведено сравнительное исследование предшествующего состава, содержащего глюкозу, и нового, содержащего маннитол, в целях изучения общей переносимости и реакций в месте введения без изучения эффективности [5]. Исследование показало отсутствие различий в переносимости исследуемых составов.

Состав препарата ребиф (интерферон бета-1a) был также изменен после выхода препарата на рынок [13]. Из буферного состава препарата были удалены белковые компоненты человеческой плазмы крови (альбумин) и фетальной бычьей сыворотки. В открытом двухгодичном несравнительном (сравнение производилось с данными предшествующих клинических исследований EVIDENCE и REGARD) исследовании безопасности и иммуногенности ребифа было выявлено, что новая формула препарата уменьшает частоту реакций в месте введения с 85,8 и 41,2% (по данным исследований EVIDENCE и REGARD соответственно) до 30,8% [14]. Иммуногенность препарата также снизилась. В группе терапии новым ребифом частота выработки нейтрализующих антител (по крайней мере, однократно в течение исследования) составила 18,9% против 27,1 и 33,7% в предшествующих исследованиях. Однако частота гриппоподобного синдрома имела значительно большее значение, составив 71,5% против 49,0 и 36,0%.

Таким образом, идентичность свойств биоаналога и оригинального препарата доказывается путем проведения сравнительных исследований физико-химических и биологических свойств. Использование современных аналитических методик позволяет делать достоверные выводы о наличии или отсутствии различий в структуре белковой молекулы, которые потенциально могут оказать влияние на безопасность и эффективность биоаналога. Подходы к доказательству идентичности свойств субстанций биологического происхождения описаны в действующих международных рекомендациях ICH (Q5E) и EMEA (CPMP/ICH/5721/03, EMEA/CHMP/BWP/49348/2005).

Применение современных методов анализа физико-химических свойств белковых молекул, а также проведение комплекса последовательных сравнительных исследований (первоначально на чувствительных к биологическому действию лабораторных животных и лишь при условии получения положительных результатов — у целевой группы пациентов) позволяют получить убедительные доказательства отсутствия различий биологических свойств оригинального и воспроизведенного биологических препаратов, которые могут сказаться на безопасности и эффективности воспроизведенного препарата.

В 2011 г. EMEA опубликовало проект руководства исследования биоаналогов интерферона бета [12]. В руководстве указывается, что для регистрации биоаналога интерферона бета должны быть

представлены данные, подтверждающие, что качество, эффективность и безопасность нового препарата сопоставимы с таковыми у референтного препарата, зарегистрированного в Евросоюзе. Доказательства качества нового препарата должны соответствовать общим требованиям для биоаналогов. Сопоставимые с референтным препаратом эффективность и безопасность биоаналога должны быть подтверждены результатами доклинических и клинических исследований. Из доклинических исследований предусматривается сравнение фармакологических и токсикологических свойств нового препарата с референтным с помощью стандартизированных и валидированных биологических методик *in vitro* (изучение связывания с рецепторами, антивирусный эффект на культуре клеток и т.п.). В случае сомнительных результатов анализа качества или биологических тестов *in vitro* могут быть затребованы результаты дополнительных фармакологических или токсикологических исследований *in vivo*. Результаты клинических исследований должны подтверждать, что новый препарат обладает аналогичными референтному фармакокинетикой, фармакодинамикой, клинической эффективностью и безопасностью. В исследовании фармакокинетики (на здоровых добровольцах) предусматривается определение AUC, C_{max}, а также $T_{1/2}$ референтного и исследуемого препаратов после однократного или повторного введения. При исследовании фармакодинамики в качестве биологических маркеров рекомендовано использовать активность 2,5-олиго-аденилат-синтетазы, концентрацию неоптерина, бета 2-микроглобулина, интерлейкина-10, родственного фактору некроза опухолей апоптоз-индуцирующего лиганда или протеина А резистентности к миксовирусу. Клиническую эффективность рекомендовано определять в рандомизированных (желательно двойных слепых) клинических исследованиях с двумя или тремя параллельными группами. В качестве исследуемой популяции рекомендуют пациентов с ремиттирующим РС с достаточно высокой активностью заболевания, объем выборки и продолжительность исследования должны быть достаточны для подтверждения аналогичного влияния препарата на конечную точку исследования. В качестве последней рекомендуют использовать частоту обострений, либо количество новых очагов на МРТ. В ходе сравнительного исследования эффективности обычно удается получить достаточно данных для решения вопроса о безопасности препарата. Нежелательные явления особого интереса включают гриппоподобные симптомы, местные реакции и отклонения в результатах лабораторных анализов (цитопении, нарушения функциональных проб печени). Рекомендовано сравнительное изучение частоты появления и титра связывающих и нейтрализующих антител в течение достаточно длительного времени лечения (не менее 12 мес), которое, впрочем, рекомендуют проводить и в дальнейшем, наряду с постмаркетинговым изучением частоты и профиля нежелательных явлений.

В других регионах мира нормативные основы регулирования обращения биоаналогов разработаны в меньшей степени. В 2010 г. конгресс США ратифицировал акт по защите пациентов и доступной медицинской помощи, который касается и биоаналогов. На основе указанного акта FDA (Federal Drug Administration) недавно подготовила проекты нормативных документов по процессу регистрации биоаналогов, которые в настоящее время широко обсуждаются [7, 14, 19, 21]. В соответствии с представленными формулировками, биоаналогичность считается доказанной, когда новый биологический продукт обладает высокой степенью схожести с референтным продуктом, несмотря на мелкие различия, касающиеся клинически неактивных компонентов, и отсутствуют клинически значимые различия между биологическим аналогом и референтным препаратом в отношении качества, степени чистоты и эффективности. Набор процедур для демонстрации биоаналогичности в целом соответствует таковым, принятым EMEA, однако существуют и различия.

На территории РФ в соответствии с Федеральным Законом №61 от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» для регистрации биоаналогов (в законе отсутствует определение «биоаналог», введено более широкое понятие «воспроизведенное лекарственное средство») также необходимо проведение сравнительного клинического исследования биоэквивалентности. До вступления данного закона в силу проведения клинических исследований не требовалось.

В апреле 2010 г. Комитет экспертов ВОЗ по биологической стандартизации опубликовал Руководство по оценке аналогов биотерапевтических препаратов [25]. Как и EMEA, ВОЗ констатирует, что принятая в отношении генерических препаратов процедура регистрации малоприменима в случае биоаналогов. Руководство предлагает ступенчатый подход к лицензированию воспроизведенных биологических препаратов, предусматривающий демонстрацию сопоставимости по качеству, доклиническим и клиническим параметрам в сравнении с адекватным референтным биотерапевтическим продуктом. В качестве последнего рассматривается инновационный биологический препарат, содержащий аналогичную активную субстанцию и имеющий такую же дозу и путь введения, и зарегистрированный на основании полного регистрационного досье. В плане набора исследований для оценки качества, доклинической и клинической эффективности и безопасности рекомендации ВОЗ в целом близки к таковым EMEA. Существующие различия касаются некоторых дополни-

тельных параметров при оценке качества биопрепарата. Кроме того, при клиническом испытании сопоставимости допускается проведение клинических исследований упрощенного дизайна, подтверждающих, что препарат не эквивалентен, но не хуже референтного в плане влияния на определенный параметр — non-inferiority studies.

Руководство ВОЗ также касается ряда практически важных аспектов применения биоаналогов — возможности экстраполяции показаний, особенностей маркировки и назначения, постмаркетингового фармаконадзора и взаимозаменяемости.

Экстраполяция показаний (т.е. возможность назначения биоаналога пациентам с заболеваниями, при которых применяется оригинальный биологический препарат, когда сравнительная эффективность и безопасность аналога в ходе дорегистрационных исследований не изучалась) считается допустимой при соблюдении ряда условий — одинаковый механизм действия биологического препарата при рассматриваемых заболеваниях; использование при дорегистрационном исследовании адекватных клинических моделей, достаточно чувствительных для выявления тонких потенциальных различий между аналогом и референтным препаратом; отсутствие каких-либо нозологически-специфичных факторов, которые могут повлиять на профиль безопасности или иммуногенность и др.

ВОЗ подчеркивает, что в случае биоаналогов обязательно постмаркетинговое исследование безопасности, так как всегда существует риск отсроченных нежелательных явлений (в особенности, связанных с различиями в иммуногенности между биоаналогами и референтным препаратом), обнаружение которых в ходе регистрационных клинических исследований невозможно в силу их ограниченной продолжительности.

Наконец, особо следует остановиться на вопросе о взаимозаменяемости оригинального препарата и его биоаналогов. В случае обычных лекарственных препаратов, имеющих одно и то же международное непатентованное название (МНН) и не различающихся по дозе и форме выпуска, подобная практика считается вполне приемлемой и относится к компетенции фармацевтических работников. В случае с биологическими препаратами ситуация не столь однозначная, и дискуссии по этой проблеме продолжаются. ВОЗ констатирует, что наличие единого МНН у различных биологических препаратов не может само по себе считаться достаточным основанием для того, чтобы считать их полностью взаимозаменяемыми. Вопрос о взаимозаменяемости биологических препаратов, согласно рекомендациям ВОЗ, должен решаться национальными органами здравоохранения. Аналогичная точка зрения содержится и в рекомендациях EMEA: вопрос о назначении пациенту инновационного препарата или биоаналога, равно как и вопрос о замене одного биологического препарата на другой, должен решаться с учетом мнения квалифицированных профессионалов в области здравоохранения [8, 11, 25].

Собственный опыт применения биоаналога интерферона бета-1b ронбетала

Ронбетал (ЗАО «БИОКАД», Россия) — первый отечественный биоаналог интерферона бета-1b. Досье препарата на сегодняшний день содержит необходимые в соответствии с рекомендациями EMEA данные, включая результаты исследований качества, доклинических и клинических испытаний эффективности и безопасности в сравнении с оригинальным препаратом интерферона бета-1b (бетаферон, «Байер Шеринг АГ», Германия), подтверждающие сопоставимость ронбетала по безопасности, переносимости и эффективности [1]. В то же время, в соответствии с рекомендациями ВОЗ и EMEA, обязательным является длительное постмаркетинговое наблюдение за безопасностью биоаналогов. В этом отношении мы надеемся, что предварительные результаты нашего исследования, не претендуя на какие-либо исчерпывающие выводы, все же в какой-то степени позволят восполнить дефицит данных по этой проблеме.

В основу представленных результатов положены данные, полученные в процессе динамического наблюдения за пациентами с РС, находящимися на диспансерном учете в Республиканском клинико-диагностическом центре по демиелинизирующим заболеваниям Министерства здравоохранения Республики Татарстан, и получавшими терапию интерфероном бета-1b в период с февраля 2008 г. по март 2012 г. Первые 2 года (февраль 2008 г. — февраль 2010 г.) указанного периода пациенты получали оригинальный препарат интерферона бета-1b — бетаферон, последующие 2 года (март 2010 г. — март 2012 г.) — биоаналог ронбетал.

Диагноз РС выставляли в соответствии с критериями МакДональда (пересмотр 2005 г.), назначение интерферона бета-1b производилось в соответствии с общепринятыми критериями (подтвержденный диагноз РС, ремиттирующее или вторично-прогрессирующее течение с обострениями, высокая активность заболевания, отсутствие декомпенсированной соматической патологии, депрессивных расстройств, оценка по расширенной шкале инвалидизации до 6 баллов включительно); в начале терапии в обязательном порядке проводились титрование дозы и сопутствующая терапия нестероидными противовоспалительными средствами [4].

Диспансерные осмотры осуществлялись с частотой не менее 1 раза в 3 мес в рамках амбулаторного приема или выездов специалистов РКДЦ ДЗ МЗ РТ в районы РТ. При диспансерных осмотрах проводился неврологический осмотр с определением

Таблица 2. **Демографические и клинические характеристики пациентов, получавших терапию интерфероном бета-1b**

Показатель	Период лечения	
	февраль 2008 г. — февраль 2010 г. (терапия бетафероном)	март 2010 г. — март 2012 г. (терапия ронбеталом)
Число больных, в том числе:	285	316
получавших интерферон бета-1b на начало анализируемого периода, *n* (%)	175 (61,4)	215 (68)
начавших терапию интерфероном бета-1b в анализируемый период времени, *n* (%)	110 (38,6)	101 (32,0)
Возраст, годы	41,5±9,8	42,6±10,2
Число мужчин/женщин, *n* (%)	76/209 (26,7/73,3)	87/229 (27,5/72,5)
Число пациентов с ремиттирующим/вторично-прогрессирующим РС, *n* (%)	81/204 (28,4/71,6)	88/228 (27,8/72,2)
Продолжительность заболевания, мес	135,6±55,9	151,9±68,6*
Продолжительность терапии, мес	27,53±10,9	32,1±13,3*
Оценка по шкале EDSS, баллы (Me[LQ; UQ])	3,5 [2,5; 5,0]	4 [2,5; 5,5]

Примечание. Возраст, число пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением РС, продолжительность заболевания и терапии, оценка по шкале EDSS рассчитаны по состоянию на конец анализируемых периодов; Me — медиана, LQ, UQ — нижний (25%) и верхний (75%) квартили; * — статистически значимые различия ($p<0,05$).

Таблица 3. **Показатели эффективности и переносимости терапии**

Показатель	Период лечения	
	февраль 2008 г. — февраль 2010 г. (терапия бетафероном)	март 2010 г. — март 2012 г. (терапия ронбеталом)
Количество обострений в год	0,56±0,51	0,59±0,53
Частота нарастания показателя по шкале EDSS за период терапии, *n* (%)	188 (65,9)	225 (71,2)
Частота гриппоподобного синдрома		
транзиторный, *n* (%)	145 (50,9)	283 (89,6)*
стойкий (более 6 мес), *n* (%)	42 (14,7)	54 (17,1)
Частота местных симптомов		
легкие, *n* (%)	170 (59,7)	211 (66,8)
умеренные и выраженные, *n* (%)	20 (7,0)	28 (8,9)

Примечание. * — статистически значимые различия ($p<0,05$).

оценки по расширенной шкале инвалидизации (EDSS), фиксировались количество обострений и их исходы, наличие прогрессирования заболевания (стойкое нарастание оценки по шкале EDSS вне обострения, сохраняющееся не менее 3 мес), изучалась переносимость препарата: наличие и выраженность общих и местных симптомов; изменение общих анализов крови и функциональных проб печени (АЛТ, АСТ, билирубин). Краткая характеристика выборки времени представлена в **табл. 2**.

Статистический анализ проводился с помощью программы Excel из пакета MS Office 2003 и StatSoft Statistica v. 7.0.

Показатели, характеризующие эффективность и переносимость терапии, суммированы в **табл. 3**. Статистически значимых различий в частоте обострений за анализируемые периоды времени не отмечено, то же самое касается частоты прогрессирования заболевания (нарастание оценки по шкале EDSS), которая в обоих случаях была достаточно высокой, что отражает преобладание в выборке больных с вторично-прогрессирующим РС. Дополнительно была сопоставлена частота обострений у подгруппы пациентов (n=202), получавших в течение не менее 1 года как бетаферон, так и ронбетал, до и после смены препарата, статистически значимых различий не было выявлено и в этом случае (0,52±0,51 против 0,55±0,54 обострений соответственно).

Побочные реакции были отмечены практически у всех пациентов. Зафиксирована статистически значимо более высокая частота транзиторного гриппоподобного синдрома (89,6%) у пациентов, получавших ронбетал, который возникал как при начале терапии *de novo*, так и при замене бетаферона на ронбетал. Более низкая частота гриппоподобных симптомов в период терапии бетафероном, вероятно, отражает тот факт, что в анализируемый период времени большая часть пациентов (61,4%) уже получали лечение в течение длительного времени, и лихорадочная реакция на введение препарата у них к тому моменту уже нивелировалась. Перевод с бетаферона на ронбетал может сопровождаться повы-

Таблица 4. **Частота и причины прекращения терапии интерфероном бета-1b**

Показатель	Период лечения			
	февраль 2008 г. — февраль 2010 г. (терапия бетафероном)		март 2010 г. — март 2012 г. (терапия ронбеталом)	
	n	%	*n*	%
Число пациентов, прекративших лечение	70	100	94	100
По медицинским показаниям	39	55,7	40	42,6
неэффективность терапии	7	10,0	6	6,4
стойкий некупируемый гриппоподобный синдром	10	14,3	11	11,7
выраженные местные реакции	6	8,6	8	8,5
развитие тяжелой сопутствующей патологии	11	15,7	12	12,8
социальные и другие факторы	5	7,1	3	3,2
По инициативе пациента	31	44,3	54	57,4
нежелание лечиться	8	11,4	7	7,4
нежелание мириться с существующими побочными эффектами	10	14,3	19	20,2
сомнения в эффективности, безопасности препарата	7	10,0	187	18,1
начало лечения альтернативными методами и другие причины	6	8,6	11	11,7

шенной частотой гриппоподобного синдрома, типично возникающего в начале терапии любыми интерферонами бета. В большинстве случаев гриппоподобные симптомы успешно купировались нестероидными противовоспалительными средствами и постепенно нивелировались в течение 3—6 мес; в части случаев, однако, приходилось увеличивать продолжительность периодов титрования дозы в 1,5—2 раза выше рекомендуемых. Частота стойкого гриппоподобного синдрома (продолжительностью более 6 мес) при терапии как бетафероном, так и ронбеталом, статистически значимо не различалась; в части случаев стойкий гриппоподобный синдром существенно нарушал самочувствие и бытовую активность пациентов, что стало причиной отмены терапии **(табл. 4)**.

Частота местных симптомов при терапии бетафероном и ронбеталом была достаточно высокой (59,7 и 66,8% соответственно), но статистически значимо не различалась. В большинстве случаев выраженность симптомов была незначительной, чаще они были представлены транзиторной болезненностью и незначительной гиперемией (до 0,5 см) мест инъекций. Относительно редко наблюдали более выраженную и стойкую болезненность и гиперемию мест инъекций, образование инфильтратов, в части случаев послужившие основанием для временной или постоянной отмены препарата. Значимые различия их частоты при терапии бетафероном и ронбеталом отсутствовали. Следует подчеркнуть, что выраженные местные реакции зачастую были связаны с нарушением места и техники инъекций, а также с игнорированием правил асептики. Анализ результатов мониторинга лабораторных показателей на данном этапе не проводился; тем не менее клинически значимые случаи анемии, лейко-, тромбоцитопении, либо отклонений функциональных проб печени, которые можно было бы связать с терапией интерфероном бета-1b, нами не зафиксированы.

За анализируемые периоды времени терапию бетафероном прекратили 70 человек, ронбеталом — 94 (24,6 и 29,7% соответственно, различие статистически не значимо). Причины прекращения терапии суммированы в **табл. 4**. Каких-либо существенных различий в частоте отмены препаратов по медицинским показаниям выявлено не было. Причинами отмены терапии как бетафероном, так и ронбеталом чаще всего служили стойкий выраженный гриппоподобный синдром, нарушающий самочувствие и повседневную активность больных, возникновение медицинских (декомпенсированная соматическая патология, депрессивные расстройства) или социальных (аддикции или иные факторы) противопоказаний к продолжению терапии, выраженные местные реакции и неэффективность лечения. Несколько иная ситуация прослеживалась относительно прекращения терапии по инициативе пациента, частота которой при терапии ронбеталом была несколько выше (57,4% против 44,3%, различие на уровне статистической значимости: p=0,0507), главным образом, из-за нежелания мириться с существующими побочными эффектами (которые сами по себе не составляли медицинского показания для прекращения терапии); сомнений в эффективности и безопасности препарата (базирующихся преимущественно на сведениях, почерпнутых из источников в микро- и макросоциальном окружении — советы знакомых, СМИ, интернет-сайты и т.п.); неудовлетворенности формой выпуска (необходимость покупки шприцев и антисептических салфеток, которые первоначально в упаковке ронбетала отсутствовали).

Бесспорно, результаты проведенного исследования в силу ряда ограничений, касающихся как дизайна и незначительной продолжительности исследования, так и объема и гетерогенности исследованной выборки, и посвященные только одному биоаналогу интерферонов бета из четырех, доступных в настоящее время в РФ, не могут служить основанием для каких-либо обобщающих выводов относительно их эффективности и безопасности. За рамками исследования остались изучение иммуногенности, подробный анализ лабораторных показателей безопасности, немаловажная с современных позиций проблема удовлетворенности пациентов лечением и многие другие аспекты. Тем не менее хотелось бы остановиться на нескольких предварительных выводах, которые представляются практически важными. Нам не удалось выявить каких-либо существенных различий в эффективности и переносимости ронбетала, за исключением более высокой частоты гриппоподобного синдрома в начале терапии, в том числе у больных, ранее уже получавших интерферон бета-1b. Зарегистрированные побочные реакции являются ожидаемыми, их частота и выраженность в целом соответствует как ранее опубликованным данным по ронбеталу, так и данным, касающимся других препаратов интерферонов бета [1, 3, 4]. В то же время одномоментная замена одного биологического препарата на другой, в том числе сопоставимый по эффективности и переносимости, сопровождается повышенной частотой отказов от терапии, что может быть обусловлено множеством причин — неудобствами, связанными с различиями в комплектации, необходимостью вновь проводить титрование дозы, риском возникновения новых побочных реакций. Определенное значение может иметь недостаточная информированность пациентов о новом препарате, а также отсутствие активной работы служб поддержки больных, деятельность которых должна быть направлена на повышение приверженности пациентов лечению [2] (служба информационного патронажа пациентов, получающих ронбетал, активно начала функционировать в сентябре 2011 г.).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Байдина Е.В., Бойко А.Н., Брюхов В.В. и др.* Результаты клинического исследования российского биоаналога интерферона бета-1b. Неврологический вестник 2010; XLII: 1: 41—48.
2. *Дун О.А., Шакирова Д.Х., Хабиров Ф.А. и др.* Многофакторное математическое моделирование потребности в препаратах, изменяющих течение рассеянного склероза. Фармация 2012; 12: 2: 34—37.
3. Клиническая картина, диагностика и лечение рассеянного склероза: руководство для врачей. Под ред. А.Н. Бойко, Ф.А. Хабирова. Казань: Медицина 2010; 88.
4. Технология лечения рассеянного склероза с использованием иммуномодулирующих препаратов длительного применения (препаратов, изменяющих естественное течение рассеянного склероза, — ПИТРС) — бета-интерферонов и глатирамера ацетата. Выпуск 2 «Рассеянный склероз». Журн неврол и психиат 2011; 111: 2: 86—93.
5. *Baum K.* Mannitol formulation study group. Safety and tolerability of a «Refrigeration-free» formulation of interferon beta-1b — results of a double-blind, multicentre, comparative study in patients with relapsing-remitting or secondary progressive multiple sclerosis. The Journal of International Medical Research 2006; 34: 1—12.
6. *Beck A.* Biosimilar, biobetter and next generation therapeutic antibodies. mAbs 2011; 3: 2: 107—110.
7. Editorial. Another nail in the biosimilar coffin. Nat Biotechnol 2012; 30: 198.
8. EMEA/CHMP/437/04. Guideline on similar biological medicinal products. /www.ema.europa.eu/
9. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. /www.ema.europa.eu/
10. EMEA/CHMP/BWP/49348/2005. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. /www.ema.europa.eu/
11. EMEA/74562/2006. Questions and Answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). http://www.ema.europa.eu/
12. EMEA/CHMP/BMWP/652000/2010. Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta (Draft). /http://www.ema.europa.eu/
13. *Giovannoni G., Barbarash O., Casset-Semanaz F. et al.* Safety and immunogenicity of a new formulation of interferon beta-1a (Rebif New Formulation) in a phase IIIb study in patients with relapsing multiple sclerosis: 96-week results. Multiple Sclerosis 2009; 15: 219—228.
14. *Kay J.* Biosimilars: a regulatory perspective from America. Arthritis Research & Therapy 2011; 13: 112—117.
15. *Kessler M., Goldsmith D., Schellekens H.* Immunogenicity of biopharmaceuticals. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: Suppl 5: 9—12.
16. *Krajacic A.* Biologics Sales Trends Nearly Double Those of Traditional Pharmaceuticals. Biotechnol Health 2008; 5: 3: 49.
17. *Kuhlmann M., Covic A.* The protein science of biosimilars. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: Suppl 5: 4—8.
18. *Locatelli F., Roger S.* Comparative testing and pharmacovigilance of biosimilars. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: Suppl 5: 13—16.
19. *McCamish M., Woollett G.* Worldwide experience with biosimilar development. mAbs 2011; 3: 2: 209—217.
20. *Mellstedt H., Niederwieser D., Ludwig H.* The challenge of biosimilars. Annals of Oncology 2008; 19: 411—419.
21. *Minghetti P., Rocco P., Del Vecchio L. et al.* Biosimilars and regulatory authorities. Nephron Clin Pract 2011; 117: 1—7.
22. *Niederwieser D., Schmitz S.* Biosimilar agents in oncology/haematology: from approval to practice. European Journal of Haematology 2011; 86: 277—288.
23. *Oldfield P.* Differences in bioanalytical method validation for biologically derived macromolecules (biosimilars) compared with small molecules (generics). Bioanalysis 2011; 3: 14: 1551—1553.
24. *Roger S.D., Mikhail A.* Biosimilars: opportunity or cause for concern. J Pharm Pharmaceut Sci 2007; 10: 3: 405—410.
25. WHO. Expert Committee on Biological Standardization, Geneva, 19 to 23 October 2009. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). /http://www.who.int/
26. *Wiecek A., Mikhail A.* European regulatory guidelines for biosimilars. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: Suppl 5: 17—20.