

ЗАКЛЮЧЕНИЕ НАУЧНОЙ СЕССИИ ВНОК О ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ИХ АНАЛОГАХ

Научная сессия ВНОК: «Лекарственные средства биологического происхождения и их аналоги» (13 октября 2011 года, Российский национальный конгресс кардиологов).

Председатели:

Оганов Р.Г. – акад. РАМН, президент ВНОК;

Карпов Ю.А. – д.м.н., профессор, первый заместитель генерального директора, заместитель генерального директора по науке РКНПК МЗ РФ.

Эксперты:

Руда М.Я. – д.м.н., профессор, руководитель отдела неотложной кардиологии Института кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ;

Панченко Е.П. – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинических проблем атеротромбоза Института кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ;

Явелов И.С. – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины МЗ РФ;

Зырянов С.К. – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, а также кардиологи и клинические фармакологи Москвы и других городов России.

Докладчики:

Зырянов С.К. – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии РГМУ

О проблеме идентичности биологических препаратов и их аналогов.

Панченко Е.П. – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинических проблем атеротромбоза Института кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ

Парентеральные антикоагулянты биологического происхождения в кардиологии с позиции медицины доказательств.

Отмечается, что к настоящему времени в мире накоплен значительный опыт в процедуре регистрации, контроле за нежелательными явлениями, а также определению взаимозаменяемости биологических лекарственных препаратов и их аналогов, к числу которых относятся такие препараты, как рекомбинантный инсулин, человеческий гормон роста, интерфероны (α и β), эпоэтины (α и β), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, препараты низкомолекулярного гепарина.

Участники научной сессии ВНОК подчеркивают, что препараты биологического происхождения принципиально отличаются от лекарственных средств, действующим веществом которых являются сравнительно небольшие молекулы, полученные в результате химического синтеза. Эти отличия столь существенны, что для определения клинической взаимозаменяемости оригинального продукта биологического происхождения и его аналога недостаточно доказательства схожести их состава и отдельных показателей фармакокинетики и/или фармакодинамики.

В частности, низкомолекулярный гепарин – лекарственное средство биологического происхождения, содержащее в качестве активной субстанции химические соединения, выделенные из живых организмов с помощью биотехнологии. Его действующим началом является смесь сильно сульфатированных мукополисахаридов различной молекулярной массы, которые распределены без какой-либо закономерности (случайным образом). Химический состав низкомолекулярного гепарина более сложен, чем состав нефракционированного гепарина, поскольку даже при сопоставимой длине молекулы особенности процесса деполимеризации неповторимо изменяют структуру полисахаридных цепей. Из-за сложности

структуры действующего вещества, особенности которой в значительной степени не охарактеризованы, создание точной копии препаратов такого рода невозможно. Поэтому при разработке аналогов речь идет о похожих по ряду свойств, но не абсолютно идентичных лекарственных средствах. Механизмы, лежащие в основе биологической активности низкомолекулярных гепаринов, также во многом остаются невыясненными. Помимо основного действия, чрезвычайно важной проблемой является обеспечение приемлемого профиля иммуногенности биологического лекарственного средства. Иммуногенность биопрепаратов определяется множеством факторов, среди которых варианты аминокислотной последовательности в химической структуре белка, варианты гликозилирования, качественный и количественный состав примесей, особенности лекарственной формы, условия ее хранения и способ применения препарата.

При современном уровне знаний нет уверенности в том, что сходство по некоторым физико-химическим свойствам и отдельным параметрам, характеризующим биологическую активность оригинального препарата низкомолекулярного гепарина и его аналога (анти-Ха и анти-Па активность в крови, их соотношение, уровень ингибитора пути тканевого фактора и другие), обеспечивает равную клиническую эффективность и безопасность. Выяснить это можно только в ходе исследований по оценке клинической эквивалентности. Соответственно, пока не появятся результаты подобных исследований, с врачебной точки зрения говорить о взаимозаменяемости оригинального препарата низкомолекулярного гепарина и его аналога преждевременно.

В 2010 году Европейское медицинское агентство (ЕМА) и Международное общество по тромбозу

и гемостазу (ISTH) сформулировали требования, которые должны выполняться для подтверждения клинической (терапевтической) взаимозаменяемости оригинального препарата низкомолекулярного гепарина и его аналога. В них, помимо углубленного доклинического изучения сопоставимости оригинального и воспроизведенного лекарственного средства, содержится предписание выполнять проспективные клинические исследования для подтверждения их сходной эффективности и безопасности с учетом современных требований, предъявляемых к организации сравнительных клинических испытаний. При этом для получения убедительной информации необходим достаточный размер выборки, принцип рандомизации с соблюдением двойного слепого метода, объективный анализ клинически важных неблагоприятных исходов, а также заранее оговоренные и хорошо обоснованные (важные для практики) статистические критерии эквивалентности. Подобные сравнительные исследования должны быть выполнены по каждому из показаний, для которых ожидается одобрение регулирующих инстанций.

Американская администрация по пищевым продуктам и лекарствам (FDA) продолжает использовать упрощенный (стандартный) подход к регистрации низкомолекулярных гепаринов.

Участники научной сессии ВНОК разделяют точку зрения Европейского агентства по оценке медицинских продуктов и Международного общества по тромбозу и гемостазу и предлагают для констатации особенностей аналогов оригинальных препаратов низкомолекулярного гепарина использовать термин «биологический аналог» или «биоаналог».

Участники научной сессии ВНОК подчеркивают, что, помимо более углубленного предварительного изучения для подтверждения взаимозаменяемости

оригинальных препаратов низкомолекулярного гепарина и их биоаналогов, необходим тщательный сбор сведений о нежелательных явлениях, возникших после начала широкого практического использования указанных лекарственных средств, что позволит обнаружить истинную частоту редких нежелательных явлений и точнее охарактеризовать безопасность новых препаратов.

С целью оптимизации обращения биологических лекарственных средств и их аналогов участники научной сессии ВНОК считают целесообразным:

1. Рекомендовать к рассмотрению включение понятия «биологическое лекарственное средство» и «биологический аналог» или «биоаналог» в «Закон об обращении лекарственных средств».

2. Предложить изменения процедуры регистрации биоаналогов низкомолекулярных гепаринов на территории РФ с обязательным представлением данных специально спланированных проспективных клинических исследований по сопоставлению эффективности и безопасности оригинального и воспроизведенного лекарственных средства (исследования на клиническую эквивалентность). При внесении изменений руководствоваться современными документами, разработанными Европейским медицинским агентством (EMA) и Международным обществом по тромбозу и гемостазу (ISTH).

3. До внесения изменений в процедуру регистрации биологических аналогов низкомолекулярных гепаринов при принятии решения об использовании лекарственных средств такого рода у конкретного больного или на организационном уровне рекомендовать учитывать полноту доказательств не только их фармакологической, но и клинической эквивалентности оригинальному препарату по каждому из предложенных показаний.