

ПРОЕКТ РЕКОМЕНДАЦИЙ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ЭНДОКРИНОЛОГОВ ПО ПРИМЕНЕНИЮ БИОСИМИЛЯРОВ ИНСУЛИНА

© И.И. Дедов, М.В. Шестакова, В.А. Петеркова, А.Ю. Майоров, Г.Р. Галстян, О.К. Викулова

В настоящей позиции изложены современные требования к оценке биоэквивалентности и взаимозаменяемости биоаналогов (биосимиляров) препаратов инсулина, включая рекомбинантный человеческий инсулин и аналоги инсулина. В отечественных нормативных документах для биоподобных препаратов всех классов, в том числе инсулинов, регламентирован общий термин — «биоаналог». Поскольку в эндокринологической практике уже используется термин «аналоги инсулина», во избежание подмены понятий для обозначения биоаналогов мы предлагаем использовать синоним — «биосимилья», который равноправно используется в международных нормативных документах для определения биоподобных препаратов [1, 2].

Положения о биосимилярах были введены в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» в 2010 г. [3], дополнены поправками в 2019 г. [4] и включили такие понятия, как биологические лекарственные препараты (ЛП), биотехнологические ЛП, биоаналоговый (биоподобный) ЛП (биоаналог), биоэквивалентность ЛП, взаимозаменяемый ЛП. Нормативные документы по регулированию взаимозаменяемости ЛП были приняты в 2015 г. [5] и доработаны в 2020 г. [6].

Ключевые определения из ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ [3] с дополнениями от 27.12.2019 г. «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»» № 475-ФЗ [4].

Биоаналоговый (биоподобный) ЛП (биоаналог) — биологический ЛП, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим ЛП в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения.

Референтный ЛП — это препарат, который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного ЛП или биоаналогового (биоподобного) ЛП (биоаналога). В качестве референтного ЛП для медицинского применения используется оригинальный ЛП либо, если оригинальный ЛП не зарегистрирован или не находится в обороте в Российской Федерации и не находится в обороте в иностранных государствах, воспроизведенный ЛП или биоаналоговый (биоподобный) ЛП (биоаналог), который первым зарегистрирован из числа находящихся в обороте в Российской Федерации, биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность, качество, эффективность и безопасность которого оценивались по отношению к оригинальному ЛП, а также качество, эффективность и безопасность которого подтверждаются результатами фармаконадзора и проверок соответствия лекарственных средств, находящихся в гражданском обороте, установленным требованиям к их качеству.

Оригинальный ЛП — это препарат с новым действующим веществом, который первым зарегистрирован в Российской Федерации или иностранных государствах на основании результатов доклинических и клинических исследований лекарственных средств, подтверждающих его качество, эффективность и безопасность.

Биоэквивалентность ЛП — достижение сопоставимых показателей скорости всасывания, степени поступления к месту действия и скорости выведения одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ при применении ЛП для медицинского применения, имеющих одно международное непатентованное (или химическое, или группировочное) наименование (МНН), в эквивалентных дозировках и при одинаковом способе введения.

Терапевтическая эквивалентность ЛП — достижение клинически сопоставимых терапевтического эффекта и показателей эффективности и безопасности при применении ЛП для медицинского применения, имеющих одно МНН (или химическое, или группировочное), в эквивалентных дозировках по одним и тем же показаниям к применению и при одинаковом способе введения у одной и той же группы больных.

Взаимозаменяемый ЛП — это препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного ЛП, имеющий эквивалентные ему состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения.

Биоэквивалентность и взаимозаменяемость — не тождественные понятия. Доказательство биоэквивалентности уже существующему оригинальному препарату является «пропуском» для одобрения биопрепарата к клиническому применению. Однако решение о взаимозаменяемости принимается регуляторными органами в каждой стране индивидуально, в зависимости от локальных законов [7].

В Российской Федерации решение о взаимозаменяемости интегрировано в систему доказательства биоэквивалентности, и в случае признания биосимиляра он автоматически становится взаимозаменяемым референтному препарату. Правительство Российской Федерации приняло постановление «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения» от 05.09.2020 № 1360 [6], согласно которому:

- взаимозаменяемость ЛП определяется Министерством здравоохранения Российской Федерации на основе заключения комиссии экспертов ФГБУ по проведению экспертизы лекарственных средств;
- взаимозаменяемость биологических ЛП устанавливается на основании:

- идентичности МНН;
- эквивалентности лекарственных форм ЛП;
- сопоставимости качественных и количественных характеристик фармсредств, входящих в состав ЛП;
- идентичности показаний и противопоказаний к применению ЛП согласно инструкции;
- эквивалентности показателей фармакокинетики и/или фармакодинамики ЛП;
- сопоставимости показателей безопасности, эффективности и иммуногенности по результатам исследований терапевтической эквивалентности.

Таким образом, **решение о взаимозаменяемости является регуляторной процедурой.**

Доказательство биоэквивалентности (биосимилярности) инсулинов

В настоящее время российское законодательство полностью синхронизировано с европейскими стандартами в отношении подходов к оценке биоэквивалентности биоподобных препаратов инсулина [1, 2].

Доказательство биосимилярности инсулинов — это длительный, наукоемкий процесс, обеспечивающий сопоставимость и отсутствие клинически значимых различий между исследуемым и референтным препаратом, который включает:

1. доклинические исследования:

- исследования физико-химических свойств для доказательства идентичности действующего вещества (молекулы) референтного инсулина и биоаналога;
- комплекс *in vitro* фармакодинамических исследований для доказательства идентичности механизма действия на клеточных линиях и рецепторах инсулина;

2. клинические исследования — для доказательства идентичности действия на людях.

Физико-химические и *in vitro* фармакодинамические исследования обязательно должны проводиться ортогональными (взаимно подтверждающими) методами и оцениваются на всех структурных и функциональных уровнях.

Доклинические исследования включают оценку:

- состава молекулы;
- углеродной структуры;
- физических свойств;
- первичной структуры (свойств как самой молекулы инсулина, так и отдельно А- и В-цепей);
- вторичной, третичной и четвертичной структуры (положения молекулы в пространстве, характеристики димеров и гексамеров инсулина);
- родственных соединений и примесей, производственных примесей;
- N- и C-концевых последовательностей, свободных SH-групп и дисульфидных мостиков;
- посттрансляционных модификаций (окисление, дезаминирование, укорочение);
- функциональных характеристик (связь с инсулиновыми рецепторами, влияние на липогенез, липолиз, поглощение глюкозы и образование гликогена на клеточных линиях).

Только после доказательства полной сопоставимости ЛП на доклиническом этапе можно перейти к клиническим исследованиям. В соответствии с рекомендациями Евразийского экономического союза (ЕАЭС) [8], принятыми на основании документов Европейского Медицинского Агентства [2], проведение клинических исследований включает 2 этапа. Также в определенных случаях допускается проведение исследований иммуногенности на пострегистрационном этапе.

Клинические исследования включают:

- 1-й этап — исследование фармакокинетики и фармакодинамики — идентичности попадания инсулинов в центральный кровоток, метаболизма и его выведения. Для доказательства биоэквивалентности инсулинов применяется методика гиперинсулинемического эугликемического клэмп-метода, которая является определяющей и включена в комплекс сравнительных исследований, а ее результаты должны быть представлены в регистрационном досье;
- 2-й этап — исследования эффективности, безопасности и иммуногенности у целевой группы пациентов.

С точки зрения оценки биоэквивалентности препаратов инсулина такие лабораторные маркеры, как уровень HbA_{1c} и показатели гликемии, обладают меньшей чувствительностью по сравнению с методикой гиперинсулинемического эугликемического клэмп-метода, поэтому преимущество имеет доказательство сопоставимости эффектов инсулинов на 1-м этапе.

Клинические исследования безопасности терапии должны быть преимущественно сосредоточены на оценке иммуногенности продукта, тем не менее частота развития и тяжесть гипогликемий являются одной из обязательных сравниваемых конечных точек. Оцениваются наличие и титр антител при подкожном пути введения и их потенциальное влияние на гликемический контроль, потребность в инсулине и параметры безопасности, особенно реакций локальной и системной гиперчувствительности. Требуемая продолжительность исследования не менее 6 мес.

Биосимиляр инсулина является биоэквивалентным, если доказана сопоставимость с референтным инсулином на всех этапах доклинических и клинических исследований.

Поскольку задачей исследований биосимиляра является не изучение новых свойств, а подтверждение сопоставимости с референтным, ранее хорошо изученным биопрепаратом с доказанной эффективностью и безопасностью, то во 2-й этап клинического исследования может включаться меньшее количество пациентов по сравнению с их количеством при испытании оригинальных препаратов.

По этой же причине при доказанной биоэквивалентности все показания, противопоказания, нежелательные реакции у особых групп пациентов (пожилых, детей, беременных, с недостаточностью почек, печени и т.д.) экстраполируются на биосимиляр из инструкции по медицинскому применению референтного препарата. Клинические исследования биосимиляров на детях не проводятся ни в Российской Федерации, ни в странах с высоким уровнем регулирования. Такой подход к исследованиям биосимиляров инсулина закреплен в международных руководствах Европейского медицинского

агентства (ЕМЕА, Европейский Союз) [2] и Комиссии по контролю за качеством пищевых и лекарственных средств (FDA, США) [9].

Еще одним аспектом качества биосимиляров инсулина является соответствие производителя препарата требованиям «Правил надлежащей производственной практики» [10, 11]. В настоящее время на Российском фармацевтическом рынке зарегистрированы следующие биосимиляры препаратов инсулина, которые успешно прошли все необходимые этапы исследований и соответствуют предъявляемым требованиям.

Рекомбинантные человеческие инсулины:

- Инсулин изофан человеческий генно-инженерный (Ринсулин НПХ, ООО «Герофарм»);
- Инсулин человеческий генно-инженерный растворимый (Ринсулин Р, ООО «Герофарм»);
- Инсулин двухфазный человеческий генно-инженерный (Ринсулин Микс 30/70, ООО «Герофарм»).

Аналоги инсулинов:

- Инсулин Лизпро (РинЛиз, ООО «Герофарм»);
- Инсулин Лизпро двухфазный (РинЛиз Микс 25, ООО «Герофарм»);
- Инсулин Аспарт (РинФаст, ООО «Герофарм»);
- Инсулин Гларгин 100 ЕД/мл (РинГлар, ООО «Герофарм», Базаглар, «Эли Лилли»).

В настоящее время вызывает беспокойство и настороженность врачебного и пациентского сообщества Российской Федерации вопрос о соответствии биосимиляров инсулина, производимых в странах с низкими регуляторными требованиями, всем позициям по доказательству биосимилярности. Дело в том, что в соответствии с действующим законодательством [3, 8] для регистрации ЛП на территории РФ и едином рынке ЕАЭС требуется проведение только части клинических исследований на территории стран ЕАЭС. Это означает, что доклинические исследования и золотой стандарт в изучении препаратов инсулина (клэмп-исследования) проводятся на территории этих стран, и только 2-й этап клинического исследования (как правило, исследование иммуногенности) проводится на территории России.

В связи с этим эксперты РАЭ выступают с предложением о внесении в законодательство РФ и ЕАЭС позиции о необходимости обязательного проведения предрегистрационных клэмп-исследований биосимиляров инсулина в РФ/ЕАЭС.

Настоящая позиция носит характер экспертного мнения и представлена для открытого общественного обсуждения членами Российской ассоциации эндокринологов.

Ваши замечания и предложения просим посылать на e-mail: education@endocrincentr.ru

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО ВНЕСЕНИЮ ДОПОЛНЕНИЙ В КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА У ДЕТЕЙ», «САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА У ВЗРОСЛЫХ» И «САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА У ВЗРОСЛЫХ» О ПРАВИЛАХ ПЕРЕВОДА С ОДНОГО ПРЕПАРАТА ИНСУЛИНА НА ДРУГОЙ

В реальной клинической практике перевод с одного инсулина на другой происходит достаточно часто. При этом исследований, оценивавших эффекты множественных переводов, практически нет, даже в рамках замены оригинальных препаратов. При переводе пациента с одного инсулина на другой необходимо соблюдать следующие требования для наилучшего обеспечения безопасности пациента.

1. В случае разных МНН.

- Перевод с одного препарата инсулина на другой должен осуществляться строго по медицинским показаниям, только при участии врача, требует более частого самоконтроля уровня глюкозы, обучения пациента и коррекции дозы вновь назначенного инсулина.
- Перевод может быть осуществлен с одного препарата инсулина на другой как в рамках одной группы по АТХ-классификации, так и со сменой АТХ-группы (например, перевод с человеческого инсулина на аналог инсулина и наоборот).

2. В случае одного и того же МНН.

- Перевод пациентов с одного инсулина на другой **с подтвержденной взаимозаменяемостью** (т.е. подтвержденной биоэквивалентностью в отношении фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности действия), как правило, не требует более частого самоконтроля уровня глюкозы, обучения пациента и коррекции дозы вновь назначенного инсулина.
- Перевод пациентов с одного инсулина на другой в рамках одного МНН, но **с разной фармакокинетикой и фармакодинамикой** должен осуществляться по правилам, указанным для препаратов с разными МНН.

- 3. **В случае развития нежелательных явлений** как при назначении инсулинотерапии, так и переводе с одного препарата инсулина на другой, к которым относятся ухудшение гликемического контроля, существенное изменение потребности/дозы инсулина, развитие аллергических реакций, обязательно сообщение в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Guideline on similar biological medicinal products CHMP/437/04 Rev 1 Effective date: 30 April 2015.
2. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues 26 February 2015 EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1 Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP).
3. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» №61-ФЗ от 12.04.2010
4. Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»» № 475-ФЗ от 27.12.2019 года.
5. Постановление Правительства РФ от 28 октября 2015 г. №1154 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения».
6. Постановление Правительства РФ от 5 сентября 2020 г. №1360 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения».
7. Consensus Information Document 2013. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products EMA/837805/2011 Ref. Ares(2014)4263293 - 18/12/2014.
8. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №89.
9. Draft FDA guidance - Development of Therapeutic Protein Biosimilars: Comparative Analytical Assessment and Other Quality-Related Considerations, May 2019.
10. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 №916.
11. Об утверждении Правил надлежащей производственной практики ЕАЭС. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 78, от 03.11.2016.