

бинации с рибидой при ФЛ настоящее исследование не дает достаточного материала, тем не менее полученные результаты обнадеживают. Что касается программы Веро-ФЦР, то она оказалась чрезвычайно эффективной и при ХЛЛ, и при ФЛ. В большинстве наблюдений удалось получить ПР.

Оценка частоты и характера побочных явлений, наблюдаемых при применении Веро-Флударабина, показала, что так же, как и при использовании флударабина, основными из них являются гранулоцитопения и инфекции (чаще инфекции органов дыхания). Гранулоцитопению III—IV степени мы наблюдали у 28% больных, у половины из них длительную, потребовав-

шую применения ростовых факторов. Тяжелые инфекции наблюдались редко. Только у двух больных ХЛЛ на фоне терапии Веро-ФЦ возникла острая пневмония. Из других побочных эффектов отмечались тошнота, рвота и диарея.

В заключение следует подчеркнуть, что сегодня мы располагаем достаточным опытом по применению флударабина у больных НХЛ и ХЛЛ. Между тем на российском рынке теперь появился отечественный препарат Веро-Флударабин. Высокие непосредственные результаты и сравнительно низкая токсичность позволяют рекомендовать Веро-Флударабин для более широкого использования при ХЛЛ и ФЛ.

Л и т е р а т у р а

1. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. М.; 2001.
2. Волкова М.А. Полвека в терапии хронического лимфолейкоза. Гематол и трансфузиол 1998;(5):6—11.
3. Czuczman M.S., Fallon A., Mohr A. et al. Rituximab in combination with CHOP or fludarabine in low-grade lymphoma. Semin Oncol 2002;29 (Suppl 2):36—40.
4. Абдулкадыров К.М., Самускевич И.Г., Бессмельцев С.С. и др. Диагностика и лечение больных неходжкинскими лимфомами низкой степени злокачественности. Пособие для врачей. С.-Пб.; 2000.
5. Поддубная И.В. Обоснование лечебной тактики при неходжкинских лимфомах. Современ онкол 2002;(1):3—7.
6. Vargo F., Demeter J. Progress in treatment of non-Hodgkin's lymphomas. Magy Onkol 2001;45:45—50.
7. Liso V., Molica S., Capalbo S. et al. Response to fludarabine in B-cell chronic lymphocytic leukemia patients previously treated with chlorambucil as up-front therapy and a CHOP-like regimen as second line therapy. Haematologica 2001;86:1165—71.
8. Бессмельцев С.С. Флударабин в терапии больных хроническим лимфолейкозом. Медицина 2006;(4):92—101.
9. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., Самускевич И.Г. Медицинская технология: Современные методы лечения больных неходжкинскими злокачественными лимфомами. С.-Пб.; 2007.
10. Tothova E., Kafkova A., Fricova M. et al. Fludarabine combined with cyclophosphamid is highly effective in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Neoplasma 2003;50:433—7.
11. Harris N., Jaffe E., Diebold J. et al. The World Health Organization Classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. Commentary. Ann Oncol 1999;10:1419—32.
12. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Эффективность флударабина при неходжкинских лимфомах. Вестн гематол 2005;3: 18—25.
13. Diehl V., Specht L., Pfistner B. et al. Response criteria in malignant lymphomas revisited - a proposal of the international harmonization project of the German competence network of malignant lymphomas. In: Hematology. Education program of the 11th congress of the European Hematology Association. Amsterdam, June 15—18 2006. p. 151—3.
14. Eichhorst B.F., Busch R., Hopfinger G. et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2006;107:885—91.
15. Tsimberidou A.M., Keating M.J., Giles F.J. et al. Fludarabine and mitoxantrone for patients with chronic lymphocytic leukemia. Cancer 2004;100: 2583—91.
16. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Возможности флударабина в терапии больных неходжкинскими лимфомами. Укр журн гематол та трансфузиол 2004;(4):5—14.
17. Wilder D.D., Ogden J.L., Jain V.K. Efficacy of fludarabine/mitoxantrone/dexamethasone alternating with CHOP in bulky follicular non-Hodgkin's lymphoma. Clin Lymphoma 2002;2:229—37.

БИОАНАЛОГИ В ОНКОЛОГИИ: НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ, СТАРЫЕ ПРОБЛЕМЫ

В.В. Бредер

Отделение химиотерапии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Ключевые слова: биоаналог, эритропоэтин, анемия, рак

История клинического применения продуктов генной инженерии началась четверть века назад. Первые лекарственные формы рекомбинантных биологических молекул, полученные методами генной инженерии, начали использоваться врачами в 1980-х гг. Сегодня уже истекли сроки патентной защиты на первые биотехнологические препараты: рекомбинантный ин-

сулин, человеческий гормон роста, интерфероны α и β , эпоэтин-альфа, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (КСФ). Как следствие, на фармацевтических рынках многих, в основном, развивающихся стран с либеральным законодательством появились и уже широко применяются во врачебной практике аналоги биопрепаратов-пионеров. Можно лишь приветствовать

торжество современной науки и технологий, открывающих широкий доступ к более дешевым лекарствам, аналогам или копиям исходных препаратов, без которых сегодня невозможно представить лечение во многих областях медицины. Используемые в онкологии гематогормоны (рекомбинантный эритропоэтин-альфа и КСФ) — неотъемлемые компоненты в лечении злокачественных заболеваний и профилактике осложнений противоопухолевой терапии. Лечение анемии с помощью эпоэтина-альфа улучшает качество жизни пациентов и позволяет отказаться от переливания эритроцитной массы в большинстве случаев [1].

Сформировался и быстро увеличивается новый класс лекарственных средств — биопрепараты. Биопрепарат представляет собой биологическое лекарственное средство; в его основе — биологическое вещество, производимое биотехнологическим методом или выделяемое из биологического источника. Биологические фармацевтические препараты — это лекарственные вещества, по структуре состоящие из гликопротеинов и/или нуклеиновых кислот [2]. По определению Европейского медицинского агентства (ЕМЕА), к биопрепаратам относятся:

- иммунобиологические лекарственные средства;
- лекарственные средства, производимые путем биотехнологических процессов:
 - технология рекомбинантной ДНК;
 - контролируемая экспрессия генов, кодирующих выработку биологически активных белков;
 - методы гибридом и моноклональных антител;
- генотерапевтические и соматотерапевтические лекарственные средства.

В странах Евросоюза применение биопрепаратов регулируется специальными законодательными актами Европейского Сообщества — Directive 2001/83/EC, Directive 2003/63/EC, Directive 2004/27/EC, Council regulation (EEC) No. 2309/93, национальными законами (France Law № 2007-248 from 26.02.2007) и подзаконными актами, обязательными для исполнения.

Разработка, производство и регистрация низкомолекулярных препаратов-генериков — простой и хорошо отработанный процесс. Если в исследовании генерик повторяет оригинальное вещество по физико-химическим свойствам, а фармакокинетические и фармакодинамические исследования на здоровых добровольцах подтверждают его биоэквивалентность — дорога на фармацевтический рынок открыта [3].

Эта концепция неприменима к процессу введения в клиническую практику аналогов биопрепаратов — продуктов генной инженерии, поскольку очень сложно создать точную копию молекулы белка с учетом трехмерной структуры, обладающей идентичной биологической активностью и иммуногенностью, особенно при производстве в промышленном масштабе. Биопрепараты-аналоги проявляют свойства, подобные исходному препарату, но не могут быть его полными копиями [4]. Таким образом, под термином «биоаналог» скрывается не копия, а иной лекарственный препарат, сходный с оригиналом по биологической активности и на этом основании зарегистрированный регуляторными органами по аналогичным медицинским показаниям. Механистическое понимание процесса воспро-

изводства биопрепаратов под уверения генерических компаний в идентичности лекарству-эталону трансформировалось в неконтролируемое распространение биоаналогов на рынках лекарств. К сожалению, многообразие выбора создало дополнительные сложности и для врачей, и для пациентов.

По определению ЕМЕА, биоаналог — это «биотехнологический медицинский продукт, схожий с произведенным впервые (оригинальным) препаратом и представленный на регистрацию после истечения срока действия патента оригинального препарата».

Большая молекулярная масса (тысячи кД), сложность структуры и ее влияние на свойства белка существенно затрудняют проведение сравнительного анализа биоаналогов [5]. Биологические, физиологические и лекарственные свойства биопрепаратов во многом определяются процессами получения рекомбинантного белка, его очисткой и получением лекарственной формы. Фирмы-производители биоаналогов в силу сложности и из-за отсутствия полного доступа к конфиденциальной информации о технологии производства препарата-оригинала могут получить вещества с аналогичными препарату-предшественнику свойствами. Различия в препаратах начинаются с оригинальных генно-модифицированных клеточных линий, продуцирующих биосубстанцию, усугубляются в процессе ее очистки от примесей (неактивные изоформы, продукты промежуточного синтеза, клеточные ферменты, бактериальные эндотоксины и др.) и при создании стабильной и стандартизованной лекарственной формы. В итоге полученный препарат будет похожим, но не эквивалентным оригинальному веществу по физико-химическим, биологическим свойствам, наличию примесей и т.д.

Первыми с проблемами оборота биоаналогов столкнулись фирмы-производители оригинального рекомбинантного человеческого эритропоэтина. Эритропоэтин — гормон, стимулятор эритропоэза, по структуре представляет собой гликопротеин с большой углеводородной цепочкой. Углеводороды, входящие в состав эпоэтина-альфа, в частности сиаловые кислоты, влияют на стабильность вещества в организме и его метаболизм [6, 7]. Препарат эпоэтин-альфа гетерогенен по составу и представлен несколькими изоформами, различающимися между собой характером гликозилирования [8]. Изоформный состав лекарственной формы определяется целым рядом условий: морфологическими особенностями клеточных линий, условиями жизнедеятельности клеточной культуры, технологиями ее очистки и т.д. Он может отличаться как между различными клеточными линиями, так и между продуктами одной клеточной культуры. Несколько исследований показали, что изоформы эпоэтина различаются по биологической активности [9—11].

Наличие и массовая доля в составе препарата кислотных (Н⁺) или основных (ОН⁻) изоформ могут существенно влиять на специфическую активность препарата: некоторые изоформы (ОН⁻) характеризуются более коротким периодом полувыведения [10].

Чрезвычайно важной проблемой, которую должны решить производители биоаналогов, является обеспечение приемлемого профиля иммуногенности выпускаемого препарата. Иммуногенность биопрепаратов

определяется множеством факторов, среди которых варианты последовательностей в химической структуре белка, варианты гликозилирования, качественный и количественный состав примесей, особенности лекарственной формы, условия ее хранения и метод применения препарата [2, 12, 13].

Иммуногенность имеет особое значение для эпоэтина-альфа [14]. Изменение лекарственной формы Эпрекса в конце 1990-х гг. (замена стабилизатора — человеческого альбумина на Твин-80) сопровождалось значимым увеличением числа случаев парциальной аплазии красного кровяного ростка; при длительной (более 6 мес) терапии нефрогенной (хроническая почечная недостаточность) анемии Эпрексом у нескольких десятков пациентов выявлялись аутоантитела к эндогенному эритропоэтину [15].

Простое изменение лекарственной формы препарата существенно увеличило вероятность развития опасного осложнения, свойственного всем представителям класса эритропоэтинов, существующих на рынке. Фирме-производителю Эпрекса® (Johnson&Johnson) пришлось потратить несколько лет и много средств на выяснение причин аутоиммунного конфликта и его устранение.

В качестве возможной причины рассматривалась также вероятность нарушения условий хранения препарата и, следовательно, изменение стабильности биоло-

гической молекулы с изменением пространственной структуры. Исследуя иммуногенность интерферона- α , Н. Schellekens выявил 10-кратный разброс титра антител к препарату при изменении условий хранения лекарственной формы (холодильник/комнатная температура), стабилизатора (содержащая/не содержащая человеческий альбумин) и формы выпуска (лиофилизированная/жидкая) [2].

Технология получения рекомбинантного белка предполагает высокое содержание примесей в промежуточном продукте. Их состав и количество могут существенно влиять на качество, эффективность и безопасность препарата [16]. Необходимость тщательной очистки (не менее 99%) предполагает значительные технологические потери активного вещества в процессе производства, что увеличивает цену препарата.

На рынках США и стран Евросоюза пока нет разрешенных к применению биоаналогов. Регистрация биоаналогов в Европе и США регулируется новыми законами. ЕМЕА в 2006 г. утвердило требования к регистрации биоаналогов, включающие доклинические и клинические сравнительные исследования, а также дополнительный мониторинг нежелательных явлений в течение первого года применения в клинической практике.

По результатам тщательной проверки двух новых аналогов эпоэтина управление надзора ANVISA Брази-

Таблица 1. Основные физические, биохимические и биологические параметры биоаналогов эпоэтина-альфа в сравнении с препаратом Эпрекс®

Образец	Дата выпуска, страна	Концентрация МЕ/мл		Дополнительные изоформы, количество (Н ⁺ /ОН ⁻)	Общее содержание белка, мг/мл	Биологическая активность (vs Эпрекс®)	
		заявленная	реальная (РИА)			<i>in vitro</i> , ЕД/мл	<i>in vivo</i> , индекс
IA	04.2004, Южная Корея	2000	2427 <i>1800—2400</i>	2 ОН ⁻	1,1	3900 <i>1600—2500</i>	1,84
IB	04.2004, Южная Корея	4000	6303 <i>3600—4800</i>	2 ОН ⁻	1,2	7870 <i>3200—5000</i>	1,05
IIA	08.2003, Южная Корея	2000	2080 <i>1800—2400</i>		3,0	1890 <i>1600—2500</i>	1,19
IIВ	11.2003, Южная Корея	10000	10145 <i>9000—12000</i>	1 Н ⁺	3,0	9080 <i>8000—12500</i>	1,37
IIIA	01.2004, Южная Корея	2000	2392 <i>1800—2400</i>		3,2	2190 <i>1600—2500</i>	1,89
IIВ	01.2004, Южная Корея	10000	12459 <i>9000—12000</i>	1 Н ⁺	3,2	9900 <i>8000—12500</i>	2,26
IV	04.2004, Аргентина	2000	2045 <i>1800—2400</i>	1 Н ⁺	1,3	2130 <i>1600—2500</i>	0,99
V	07.2003, Аргентина	10000	11607 <i>9000—12000</i>	2 ОН ⁻ 1 Н ⁺	2,9	11430 <i>8000—12500</i>	1,15
VI	03.2004, Индия	4000	5936 <i>3600—4800</i>	3 ОН ⁻	1,2	11580 <i>3200—5000</i>	0,98
VII	07.2004, Китай	10000	10237 <i>9000—12000</i>	2 ОН ⁻	2,5	13690 <i>8000—12500</i>	0,71
VIII	08.2003, Китай	6000	5966 <i>5400—7200</i>	2 ОН ⁻	3,2	6640 <i>4800—7500</i>	0,75

Примечание. Курсивом выделены референсные значения препарата Эпрекс. Н⁺/ОН⁻ — кислотные/основные изоформы эпоэтина-альфа; РИА — радиоиммунологический анализ.

лии воспрепятствовало их выходу на рынок [17, 18]. Анализируемые образцы препаратов разных фирм-производителей биоаналогов различались в пределах поставляемых партий и содержали неприемлемо высокий уровень бактериальных эндотоксинов [19].

Сравнительные исследования биоаналогов эритропоэтина

Группой ученых Утрехтского университета (Нидерланды) проведен сравнительный анализ образцов эритропоэтинов, доступных на рынках за пределами США и стран Евросоюза. Были выявлены значимые различия как между препаратами-аналогами, так и при их сравнении с оригинальным препаратом — эпоэтином-альфа [20].

Исследователи анализировали 11 образцов эпоэтина восьми различных фирм-производителей биоаналогов из Южной Кореи, Китая, Индии и Аргентины, взяв за эталон Эпрекс® (эпоэтин-альфа). Образцы сравнивали с контролем (Эпрекс®) согласно стандартам ВОЗ и на основании методических рекомендаций Европейской Фармакопеи [21].

Проведенное исследование выявило значимые различия по ряду ключевых параметров как между образцами одного производителя, разных производителей, так и в сравнении с эталоном — препаратом Эпрекс®. Основные результаты сравнительного анализа представлены в табл. 1.

Физические характеристики. Осмолярность в образцах II, III, V, VI и VII была выше заявленной в спецификации к препаратам. Общее содержание белка существенно превышало (эталон — 80—120%) требуемое в образцах III и VIII и оказалось ниже заявленного в I, IV и VI.

Идентичность эритропоэтину, биологические свойства. Анализ методом вестерн-блот подтвердил наличие эритропоэтина во всех образцах, однако в пробах IA, V и VI были обнаружены дополнительные, неизвестные агенты. РИА изучаемых эпоэтинов-альфа показал избыточно высокое содержание активного вещества во флаконах образцов IA (121%), IB (158%), ПИВ (125%) и VI (148%). Остальные пробы содержали эритропоэтин (доза во флаконе) в пределах, заявленных фирмой-производителем. Ионноэлектрофорез показал во многих образцах присутствие дополнительных изоформ (см. табл. 1), помимо этого отмечена меньшая интенсивность следов, свойственных эпоэтину-альфа, в образцах IV, V, VI, VII и VIII.

Биологическая активность эпоэтинов изучена как *in vitro*, так и *in vivo*. Изучение активности образцов на клеточной модели *in vitro* проведено на эритропоэтинзависимой линии клеток В6SUtA. Выше ожидаемой (требуется 80—125%) оказалась активность препаратов IA, IB, VI и VII (195, 197, 290 и 37% соответственно). По результатам

исследования *in vivo* биологическая активность была выше ожидаемой (80—125%) у образцов препарата IA (184%) и ПИВ (137%), образцов ПИА и ПИВ — очень высокой (189 и 226% соответственно), причем результаты подтверждались при повторном тестировании. Биоактивность *in vivo* образцов VII и VIII была меньше заявленной (71 и 75% соответственно).

Это исследование выявило значительные различия между эпоэтинами-альфа, выпускаемыми за пределами США и Европы. Хотя этот факт сам по себе еще не означает, что изученные биоаналоги клинически менее эффективны, чем Эпрекс®, некоторые образцы не подтвердили характеристики, заявленные в спецификации к препарату, что может указывать на отсутствие должного контроля над процессом производства. К тому же биологическая активность содержания некоторых флаконов значительно превышала заявленные на этикетке параметры. Подобные отклонения от нормы не позволяют прогнозировать клиническую эффективность ввиду вероятности как передозировки, так и использования неоправданно малых доз.

Многие биоаналоги, как и эпоэтин, гетерогенны по качественному и количественному составу изоформ. Поскольку эффективность и токсичность белковых препаратов во многом зависят от этого параметра лекарственной формы, регуляторные органы требуют строгого соблюдения постоянства изоформ препарата [22]. Изученные образцы разных производителей часто различались не только между собой, но и между партиями одной фабрики. Можно сказать, что сравнивались разные препараты со схожими названиями и единым предшественником.

Выводы другого исследования, представленного на международном конгрессе нефрологов в апреле 2007 г., еще более категоричны [23]. Предметом исследования были препараты-биоаналоги эпоэтина-альфа, использу-

Таблица 2. Отклонения в характеристиках биоаналогов эпоэтина-альфа в сравнении с эталоном (Эпрекс®)

Параметр	Эталон	Результат	Число образцов, не соответствующих заявленному
pH	6,6—7,2	6,9—7,5	9 (pH>7,2)
Осмолярность, мосм/кг	215—260	225—325	21
Содержание эритропоэтина			Выше заявленного — 8, ниже заявленного — 1
Эффективность <i>in vitro</i> , %	80—125	76—170	1 — неэффективен 18 — высокая активность
Эффективность <i>in vivo</i> , %	80—125	48—163	Ниже заявленной — 9, выше заявленной — 6
Бактериальный эндотоксин		Нет	2
Агрегаты, %	<1	1—<2 2—4 >4	7 4 18
Дополнительные изоформы	Нет	ОН ⁻ -изоформы Н ⁺ -изоформы	34, из них 9 содержали 3 ОН-изоформы и более 29

емые в Аргентине, Бразилии, Колумбии, Индии, Индонезии, Иране, Иордании, Южной Корее, Ливане, Нигерии, на Филиппинах, в России, Таиланде, Венесуэле, во Вьетнаме и в Йемене. Проведен всесторонний анализ 47 образцов биоаналогов эпоэтина по следующим параметрам: физические характеристики (идентичность эритропоэтину, содержание, наличие изоформ и агрегатов), активность *in vitro* и *in vivo* (мышь), наличие бактериального эндотоксина. Исследования проводились в трех лабораториях Европы и США согласно требованиям качества Европейской Фармакопеи для эпоэтина-альфа. В качестве эталона сравнения использовался Эпрекс® (эпоэтин-альфа).

Полученные результаты обескураживают. В табл. 2 приведены выявленные отклонения.

Выводы исследования :

- 41 из 47 образцов не соответствуют европейским требованиям к препаратам эпоэтина-альфа;
- представленные на рынках ряда стран аналоги эпоэтина не идентичны оригинальному препарату (эпоэтин-альфа);
- разрешение регуляторных органов на использование биоаналогов взамен оригинального препарата на основании заявления производителя об их подобии не гарантирует пациентам и врачам предсказуемых эффективности и безопасности;
- врачи должны тщательно отслеживать эффективность используемых биоаналогов и безопасность пациентов.

Комментируя отклонения биологической активности изученных образцов биоаналогов эпоэтина-альфа как в меньшую, так и большую сторону, доктор A. Singh [23] подчеркнул особую важность соблюдения стандартного дозового режима использования эпоэтина-альфа. Неожиданно более активный препарат может вызвать увеличение уровня гемоглобина крови выше «безопасной зоны» — 11—12 г/дл и тем самым увеличить вероятность развития возможных осложнений лечения нефрогенной анемии препаратами эритропоэтина.

Таблица 3. Требования ЕМЕА к биоаналогам эритропоэтина [24]

Фаза	Исследования
Доклиническая	Изучение <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> фармакодинамики препарата
Фармакокинетическая (в сравнении с препаратом-эталонем)	Хотя бы одно токсикологическое исследование. Местная переносимость. Перекрестное исследование на здоровых добровольцах (подкожно и внутривенно)
Клиническая (в сравнении с препаратом-эталонем)	Два качественных рандомизированных исследования в параллельных группах с двойным слепым контролем (отдельно для подкожного и внутривенного введения). Исследование коррекционной фазы (у пациентов, не получавших эритропоэтин, или через 3 мес после рекомбинантного человеческого эритропоэтина). Исследование фазы поддержки (через 3 мес после окончания использования препарата-эталона). Сравнительные данные по иммуногенности за период 12 мес. План фармаконадзора

ЕМЕА выпустило руководства, регулирующие процесс контроля качества биоаналогов рекомбинантного человеческого инсулина, рекомбинантного человеческого гранулоцитарного КСФ, рекомбинантного человеческого фактора роста и рекомбинантного человеческого эритропоэтина.

В табл. 3 приведен список требований к биоаналогам эпоэтина.

Заключение

Число биопрепаратов постоянно увеличивается: к 2006 г. Комиссия по контролю над продуктами питания и медикаментами (FDA) США уже зарегистрировала более 200 медикаментов, несколько сотен веществ находятся в стадии клинических исследований. Патентная защита на «старые» препараты неизбежно закончится. Количество биоаналогов будет расти еще быстрее: каждый оригинальный препарат может «копироваться» десятки раз. Первые признаки «лавины» биоаналогов присутствуют уже сегодня.

Было бы неправильным считать биоаналог лекарством худшего качества. Это другой лекарственный препарат, эффективность которого должна быть доказана серией доклинических и клинических исследований, а безопасность поддерживаться эффективной системой контроля качества продукта. Так, в странах ЕС и США уже введены меры по изменению регулирования обращения биоаналогов, включающие необходимость проведения дополнительных лабораторных тестов, сравнительных клинических исследований активности/иммуногенности, а также фармакологического контроля в ходе применения биоаналогов. Данные меры абсолютно необходимы для обеспечения мониторинга иммуногенности, безопасности и эффективности биоаналогов после регистрации их на фармацевтическом рынке.

Характер клинических исследований определяется сложностью изучаемого продукта, механизмом его действия, профилем токсичности, изучением иммуногенности вещества и воспроизводимостью эффектов в различных популяциях. Для отслеживания редких побочных эффектов необходимы постмаркетинговые клинические исследования.

Эти факторы существенно увеличивают затраты на производство, дистрибуцию и поддержание позиции

препарата на фармацевтическом рынке. По мнению F. Pollano (2006), руководителя департамента развития бизнеса немецкой компании BioGeneriX, просто повторить биологический процесс практически невозможно, что затрудняет доказательство сходства или эквивалентности аналоговых биопрепаратов. F. Pollano отмечает, что по сравнению с дженериками на запуск биоаналогов требуется в 2 раза больше времени, а стоимость этого процесса в 8—100 раз выше.

Развитие фармацевтического бизнеса и расширение предложения сопровождается снижением цен на товар. Но себестоимость белковых препаратов, продуктов геной инженерии будет достаточно высокой вследствие значительной наукоемкости, ресурсоемкости и сложности

производства и дистрибуции. Это делает их привлекательными для производителей контрафактной продукции и для нелегальной торговли [25]. Пациенты и врачи должны быть уверены в эффективности и безопасности используемых медикаментов, в том числе и аналогов биопрепаратов.

Несомненно, появление высокотехнологичного производства позволяет уменьшить расходы на лечение

в стране при предоставлении адекватной замены оригинального биопрепарата клинически эффективным и безопасным лекарством. Ожидаемый переход системы здравоохранения Российской Федерации на правила Европейской Фармакопеи позволит улучшить качество предлагаемых на рынке медикаментов, увеличить степень доверия врачей и пациентов к отечественным препаратам, повысить качество лечения.

Л и т е р а т у р а

- Ross S.D., Fahrbach K., Frame D. et al. The effect of anemia treatment on selected health-related quality-of-life domains: a systematic review. *Clin Ther* 2003;25:1786–805.
- Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nature Rev Drug Discov* 2002;1:457–62.
- Chen M.L., Shah V., Patnaik R. et al. Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview. *Pharm Res* 2001;18:1645–50.
- Crommelin D., Bermejo T., Bissig M. et al. Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecular-weight pharmaceuticals. *Eur J Hosp Pharm Science* 2005; 11(1):11–7.
- Crommelin D. Differences between biopharmaceuticals and low-molecular weight pharmaceuticals. *Eur J Hosp Pharm* 2003;8:74–6.
- Dube S., Fisher J.W., Powell J.S. Glycosylation at specific sites of erythropoietin is essential for biosynthesis, secretion, and biological function. *J Biol Chem* 1988;263:17516–21.
- Fukuda M.N., Sasaki H., Lopez L., Fukuda M. Survival of recombinant erythropoietin in the circulation: the role of carbohydrates. *Blood* 1989;73:84–9.
- Storring P.L., Gaines Das R.E. The International Standard for Recombinant DNA derived Erythropoietin: collaborative study of four recombinant DNA-derived erythropoietins and two highly purified human urinary erythropoietins. *J Endocrinol* 1992;134:459–84.
- Storring P.L., Tiplady R.J., Gaines Das R.E. et al. Lectin-binding assays for the isoforms of human erythropoietin: comparison of urinary and four recombinant erythropoietins. *J Endocrinol* 1996;150:401–12.
- Gokana A., Winchenne J.J., Ben Ghanem A. et al. Chromatographic separation of recombinant human erythropoietin isoforms. *J Chromatogr A* 1997;791:109–18.
- Yuen C.T., Storring P.L., Tiplady R.J. et al. Relationships between the N-glycan structures and biological activities of recombinant human erythropoietins produced using different culture conditions and purification procedures. *Br J Haematol* 2003;121:511–26.
- Haselbeck A. Epoetins: differences and their relevance to immunogenicity. *Curr Med Res Opin* 2003;19:430–2.
- Schellekens H. Relationship between biopharmaceutical immunogenicity of epoetin alfa and pure red cell aplasia. *Curr Med Res Opin* 2003;19:433–4.
- Prabhakar S.S., Muhlfelder T. Antibodies to recombinant human erythropoietin causing pure red cell aplasia. *Clin Nephrol* 1997;47:331–5.
- Bennett C., Luminari S., Nissenson A. et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004;351:1403–07.
- DiPaolo B., Pennetti A., Nugent L., Venkat K. Monitoring impurities in biopharmaceuticals produced by recombinant technology. *Pharm Sci Technol* 1999;2:70–82.
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA). Resolution No. 1.174. July 22, 2003.
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA). Resolution No. 1.250. August 1, 2003.
- Schmidt C.A., Ramos A.S., da Silva J.E.P. et al. Activity evaluation and characterization of recombinant human erythropoietin in pharmaceutical products. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47:183–9.
- Schellekens H. Biosimilar epoetins: how similar are they? *Eur J Hosp Pharm* 2004;3:43–7.
- Erythropoietin concentrated solutions. *Pharmeuropa* 14.1. Jan 2002;94–9.
- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP/ICH/365/96). Note for guidance on specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products. March 24, 1999.
- Singh A.K. Renal Division, Brigham and Women's hospital & Harvard Medical School, Boston, USA. World Congress of Nephrology. 21–25 April, 2007.
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 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 [online]. Available from URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452605en.pdf>
- World Health Organization (WHO). Substandard and counterfeit medicines. Fact Sheet No. 275. November, 2003.