

Роль биоподобных лекарственных препаратов в лечении ревматических заболеваний

С.В. Моисеев, П.И. Новиков

Клиника им. Е.М. Тареева, УКБ №3, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Для корреспонденции:
С.В. Моисеев, директор клиники им. Е.М. Тареева, Москва, 119435, ул. Россолимо, 11/5.
clinpharm@mtu-net.ru.

Широкое внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в клиническую практику, с одной стороны, привело к улучшению результатов лечения различных ревматических заболеваний, но, с другой стороны, сопровождается значительным увеличением затрат бюджета здравоохранения. Появление более дешевых биоаналогов оригинальных ГИБП и снижение стоимости последних в условиях усиливающейся конкуренции позволяет охватить лечением значительно большее число пациентов при тех же общих затратах. Невозможность точного копирования процесса производства сложных белковых молекул (в отличие от низкомолекулярных веществ) определяет необходимость поэтапного изучения потенциальных биоподобных препаратов не только в доклинических, но и в рандомизированных контролируемых исследованиях, которые должны проводиться в наиболее чувствительной популяции пациентов, обеспечивающей возможность выявления различий между сравниваемыми препаратами. После регистрации препарата и появления его на рынке необходимо продолжать сбор данных о безопасности и эффективности, чтобы подтвердить их у значительно большего числа больных по сравнению с включенными в рандомизированные клинические исследования. В процессе фармаконадзора необходима четкая идентификация ГИБП, вызвавшего нежелательную реакцию, которая может быть затруднительной, если оригинальный и биоподобный препараты имеют одинаковое международное непатентованное название.

Ключевые слова. *Генно-инженерные биологические препараты, биоподобные препараты, разработка, фармаконадзор.*

Одним из основных достижений современной ревматологии стало внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые позволили значительно улучшить исходы у пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями, прежде всего ревматоидным артритом. Первыми ГИБП, одобренными для медицинского

применения, стали анакинра (антагонист рецепторов интерлейкина-1) и ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО)- α . За последние два десятилетия список зарегистрированных ГИБП значительно расширился. Например, группа ингибиторов ФНО- α сегодня включает в себя не только инфликсимаб, представляющий собой химерное мышино-человеческое моноклональное антитело, но и препараты человеческих моноклональных антител, такие как адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб-пэгол, а также этанерцепт, состоящий из двух рецепторов ФНО- α и Fc-фрагмента человеческого IgG1. Позднее были разработаны антагонисты В-лимфоцитов (ритуксимаб, белимумаб), ингибиторы рецепторов интерлейкина-6 (тоцилизумаб), блокаторы костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт), интерлейкинов-12/23 (устекинумаб), интерлейкина-17 (секукинумаб), новые антагонисты интерлейкина-1 (канакинумаб, рилонацепт). Одновременно увеличилось и число показаний к назначению ГИБП, которые сегодня включают не только ревматоидный артрит, но и многие другие аутоиммунные и аутовоспалительные заболевания (анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, воспалительные заболевания кишечника, системную красную волчанку), в том числе редкие (гигантоклеточный артериит, АНЦА-ассоциированные васкулиты, средиземноморскую лихорадку, криопирин-ассоциированный периодический синдром).

К настоящему времени у некоторых ГИБП закончился срок патентной защиты, в связи с чем начался процесс регистрации их аналогов. Например, в Российской Федерации для лечения ревматических заболеваний были одобрены биоподобные препараты инфликсимаба (инфликсимаб, Биокад, Россия, и Фламмэгис, Celltrion Pharm, Республика Корея) и ритуксимаба (Ацеллбия, Биокад, Россия). С одной стороны, появление воспроизведенных ГИБП имеет большое значение для здравоохранения, так как наличие более дешевых биоподобных препаратов позволяет сократить затраты на лечение рев-

Для цитирования:
Моисеев С.В., Новиков П.И. Роль биоподобных лекарственных препаратов в лечении ревматических заболеваний. Клиническая фармакология и терапия. 2018;27(5):17-22.
DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-17-22.

матических заболеваний. Однако, с другой стороны, очевидны и сложности воспроизводства пептидных молекул, которые заставляют обсуждать требования к изучению аналогов биотехнологических препаратов, в том числе в рандомизированных клинических исследованиях, необходимых для подтверждения их эффективности и безопасности. Недавно подходы к изучению биоподобных препаратов в ревматологии и тактика их применения в клинической практике были рассмотрены группой экспертов из 8 стран Европы, Японии и США [1]. Основные рекомендации экспертов были использованы при подготовке этой статьи. Необходимо учитывать, что мнение специалистов может отличаться от позиции официальных органов.

Основные понятия

Большинство ГИБП, применяющихся для лечения ревматических заболеваний, представляют собой моноклональные антитела, которые действуют на определенную мишень в организме человека и производятся с помощью генно-инженерного метода. Полностью скопировать процесс производства ГИБП невозможно, поэтому, в отличие от низкомолекулярных препаратов, воспроизведенные молекулы не являются точными копиями оригинальных (референтных) веществ. Соответственно, их называют биоаналогами, или биоподобными препаратами. В литературе часто используется также термин “биосимиляр” (от англ. *biosimilar*). Необходимо учитывать, что даже незначительные отклонения в процессе производства белковых молекул могут привести к изменению их биологической активности/функции и/или иммуногенности и, соответственно, безопасности и эффективности [2]. На аффинность, селективность, функциональную активность и иммуногенность молекулы могут оказывать влияние и трудно воспроизводимые посттрансляционные изменения (гликозилирование, метилирование, окисление, деаминирование) [3].

По определению Всемирной организации здравоохранения, биоподобный лекарственный препарат по качеству, безопасности и эффективности подобен уже зарегистрированному референтному препарату [4]. Европейское агентство по лекарствам (ЕМА) предложило считать биоподобным препарат, содержащий версию действующего вещества уже зарегистрированного оригинального биологического медицинского препарата. При этом подобие референтному лекарственному препарату по параметрам качества, биологической активности, безопасности и эффективности должно быть подтверждено при всестороннем исследовании сопоставимости [5]. Сходное определение содержится в решении Евразийской экономической комиссии, в которую входит Российская Федерация [6]. Эксперты Американского управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарств (FDA) предлагают считать биоподобным препарат, который обладает высокой степенью подобия зарегистрированному в США оригинальному препарату, несмотря на незначительные различия в

клинически неактивных компонентах, и не имеет клинически значимых различий с референтным препаратом по безопасности, чистоте и активности [7].

От биоподобных препаратов необходимо отличать “предполагаемые копии” (*intended copies*), которые зарегистрированы в некоторых странах Латинской Америки, Индии, Китае. Хотя они сходны с оригинальными препаратами по строению и другим показателям, однако их подобие по эффективности и безопасности не подтверждено в рандомизированных клинических исследованиях. Соответственно, их нельзя считать биоподобными.

В США существует также понятие взаимозаменяемости. Этот статус предполагает, что биоподобный препарат по эффективности и безопасности не отличается от оригинального препарата у любого конкретного пациента и по всем показаниям, зарегистрированным для референтного ГИБП, а их взаимозамена не сопряжена с угрозой безопасности или риском ухудшения эффективности [8]. Пока ни один из зарегистрированных биоподобных препаратов не имеет данного статуса.

Стоимость биоподобных препаратов

Единственным преимуществом биоподобного препарата перед референтным является более низкая стоимость, в то время как по всем другим характеристикам они должны быть сопоставимыми. Высокая стоимость оригинальных ГИБП и расширение показаний к их применению позволяют рассчитывать на значительную экономию затрат при появлении биоподобных препаратов. Например, по данным одного исследования, проведенного в США, появление их на американском рынке даст возможность сократить расходы бюджета более чем на 44 млрд долларов в течение ближайшего десятилетия [9]. При этом авторы допустили, что стоимость биоподобного препарата должна быть на 35% ниже оригинального. Однако фактическая разница может оказаться менее значительной. Например, в ноябре 2016 года инфликсимаб-duyb, зарегистрированный в США, был только на 15% дешевле референтного инфликсимаба [1]. Относительно небольшая разница в стоимости может нивелировать конкурентные преимущества биоподобных препаратов. В странах Европейского Союза стоимость их обычно на 20-40% ниже, чем оригинальных препаратов [10]. Этот показатель явно уступает таковому для воспроизведенных низкомолекулярных препаратов, которые нередко на 80% дешевле оригинальных. Тем не менее, даже относительно небольшое снижение стоимости может привести к значительной экономии средств. Например, L. Ruff и соавт. показали, что появление на рынке 5 основных европейских стран биоаналога этанерцепта, который на 10-25% дешевле оригинального ГИБП, позволит снизить затраты на 286-728 млн евро в течение последующих 5 лет [11]. В Российской Федерации стоимость оригинального инфликсимаба (Ремикейд, МСД Фармасьютикал), зафиксированная в списке ЖВНЛП в 2018 году, превышала таковую инфликсимаба Биокад и

Фламмегиса всего на 11% (26114,87, 23235,00 и 23275,75 руб. за флакон 100 мг, соответственно), в то время как оригинальный ритуксимаб (Мабтера, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.) и отечественный биоподобный препарат (Ацеллбия, Биокад) отличались по стоимости на 34% (57435,33 и 38150,00 за дозу 500 мг) [12]. Необходимо отметить, что по сравнению с 2017 годом стоимость оригинального инфликсимаба была снижена производителем на 40%, в то время как стоимость препаратов Мабтера и Ацеллбия в конечном итоге снизилась на 14% и 30%, соответственно. Таким образом, появление биоподобных препаратов вызвало снижение стоимости оригинальных лекарственных средств и привело к сокращению затрат на лечение инфликсимабом и ритуксимабом примерно на 50-60%.

Требования к регистрации биоподобных препаратов

Регуляторные органы Европы и США в ходе изучения биоподобных препаратов рекомендуют придерживаться пошагового подхода [7,14]. Сходная позиция изложена и в решении Евразийской экономической комиссии, в которой выделен специальный раздел, посвященный биоподобным лекарственным средствам, содержащим моноклональные антитела и родственные вещества, включая гибридные белки на основе Fc-фрагмента IgG (-цепт молекулы) [6]. Пошаговый подход предполагает, что объем и характер доклинических и клинических исследований зависят от результатов, полученных на предыдущем этапе. Цель всех исследований – выявление потенциальных различий между биоподобным и оригинальным препаратами и установление клинического значения различий, если таковые будут обнаружены. При анализе результатов исследований следует учитывать все полученные данные, не отдавая предпочтение тому или иному аспекту. С помощью современных методов можно подробно изучить физико-химические свойства, показатели качества и функциональной активности белков. Значительно сложнее интерпретировать небольшие различия физико-химических и биологических свойств, которые могут быть выявлены при сравнении биоподобного и оригинального препаратов. Соответственно, регистрации биоподобного лекарственного препарата должна предшествовать достаточно обширная (хотя и сокращенная по сравнению с оригинальным препаратом) программа клинических исследований.

В доклинических исследованиях необходимо подтвердить одинаковую первичную аминокислотную последовательность и сопоставимость достаточного числа серий биоподобного и оригинального препаратов по различным качественным характеристикам, таким как наличие заряженных изоформ, гликозилирование и другие посттрансляционные изменения, состав примесей, а также сопоставить ключевые функциональные свойства моноклональных антител, включая связывание с антигеном-мишенью или Fc-рецепторами, Fab-ассоциированные функции (например, нейтрализация растворимого лиганда, активация или блокада рецептора),

антителозависимую клеточную цитотоксичность, компонентзависимую цитотоксичность, активацию компонента. Исследования функциональной активности должны быть сравнительными и достаточно чувствительными для выявления различий (а не изучения этих свойств как таковых) зависимости активности от концентрации между биоподобным и референтным препаратами.

В клинических исследованиях в первую очередь оценивают фармакокинетическую и фармакодинамическую эквивалентность биоподобного и оригинального препаратов. Выбор популяции для таких исследований должен быть научно обоснован. Если препарат применяется по нескольким показаниям, то определять фармакокинетический профиль по каждому из них, как правило, не требуется. Однако, если препарат используется в различных областях медицины (например, в ревматологии и онкологии), могут потребоваться отдельные фармакокинетические исследования, учитывая потенциальные различия мишень-опосредованного клиренса. Границы сопоставимости (обычно 80-125% для первичных параметров) должны быть указаны заранее.

Сопоставимые клиническая эффективность и безопасность биоподобного и референтного препаратов должны быть подтверждены в рандомизированном контролируемом исследовании III фазы, для которого целесообразно выбрать наиболее чувствительную популяцию пациентов и клиническую конечную точку, позволяющие выявить зависящие от препарата различия и сводящие к минимуму факторы, зависящие от пациента и заболевания. Необходимо учитывать, что выбранная популяция может оказаться недостаточно чувствительной для выявления потенциальных различий по безопасности, включая иммуногенность [1]. Определенные трудности могут возникнуть и при выборе наиболее “чувствительной популяции” пациентов, у которых целесообразно сравнивать биоподобный и оригинальный препараты. Этот вопрос остается спорным, в том числе в законодательстве Евразийского экономического сообщества.

Сравнительные исследования должны быть достаточно продолжительными, чтобы изучить устойчивость достигнутого ответа, а также безопасность и иммуногенность более длительной терапии. Одновременно следует оценивать результаты лечения и в более ранние сроки, например, через 3 мес, что позволяет сопоставить скорость действия препаратов сравнения [14]. В рамках сравнительного клинического исследования определяют также иммуногенность биоподобного и оригинального препаратов (т.е. образование антител, в том числе нейтрализующих). Изучение иммуногенности имеет особое значение, если в процессе производства биоподобного препарата используется иная экспрессирующая конструкция, что может привести к модификации его свойств и повышению иммуногенности [6]. Иммуногенность биоподобного препарата лучше всего изучать у пациентов, которые ранее не получали ГИБП

[13]. При этом необходимо указывать не только общую частоту образования антител, но и частоту формирования нейтрализующих антител, которые имеют более важное клиническое значение. Предпочтительно, чтобы пациенты не получали сопутствующую терапию иммуносупрессивными препаратами. Однако в сравнительных клинических исследованиях оригинального инфликсимаба и инфликсимаба СТ-Р13 частота антител к препарату у пациентов с ревматоидным артритом, получавших инфликсимаб в дозе 3 мг/кг в сочетании с метотрексатом, была выше, чем у больных анкилозирующим спондилитом, которым проводили монотерапию инфликсимабом в дозе 5 мг/кг [15,16]. Соответственно, дополнительное или даже большее значение для развития иммуногенности могут иметь генетические факторы, особенности патологического процесса и доза ГИБП [1].

В настоящее время многие ГИБП зарегистрированы по нескольким показаниям, например, ингибиторы ФНО- α применяют для лечения не только ревматоидного артрита, но и анкилозирующего спондилита, псориаза, псориатического артрита и воспалительных заболеваний кишечника. Если в рандомизированном клиническом исследовании была подтверждена сопоставимость биоподобного и референтного препаратов по крайней мере по одному предполагаемому показанию, то полученные данные могут быть экстраполированы на другие показания, по которым биоаналог не изучался, если механизм его действия считается одинаковым [1]. Следует отметить, что некоторые эксперты подвергают сомнению правильность такого подхода и считают целесообразным проводить рандомизированные клинические исследования по каждому показанию [17,18]. Эта проблема наиболее актуальна для воспалительных заболеваний кишечника или педиатрических показаний к назначению ГИБП. Например, возможна ситуация, когда для лечения болезни Крона может быть зарегистрирован биоподобный препарат, который изучался в клинических исследованиях только у пациентов с ревматоидным артритом, или наоборот.

Исследования, предполагающие замену оригинального препарата на биоподобный

Если подобие биоаналога референтному препарату подтверждено в адекватной программе доклинических и клинических исследованиях, то замена одного на другой не должна привести к ухудшению результатов лечения. Тем не менее, в идеале последствия замены оригинального ГИБП на биоподобный и продолжения лечения референтным препаратом должны быть сопоставлены в рандомизированном клиническом исследовании у пациентов, получающих стабильную терапию оригинальным лекарственным средством [1]. Опубликованы результаты нескольких таких исследований, которые проводились в продолжение рандомизированных контролируемых исследований III фазы [19,20]. Например, в Норвегии было проведено 52-недельное, двойное слепое исследование NOR-SWITCH, протокол

которого предполагал замену оригинального инфликсимаба на инфликсимаб СТ-Р13 у пациентов, получавших референтный препарат в течение по крайней мере 6 мес [21]. В исследование были включены 482 больных с различными заболеваниями, включая болезнь Крона, язвенный колит, спондилоартрит, ревматоидный артрит, псориаз и псориатический артрит. Первичной конечной точкой служили ухудшение специфических для каждого заболевания комбинированных показателей и/или совместное решение врача и пациента о том, что повышение активности заболевания требует модификации терапии. В этом исследовании биоподобный инфликсимаб по эффективности и безопасности, включая иммуногенность, не уступал референтному препарату, хотя исследование не обладало статистической мощностью, достаточной для сравнения двух препаратов у пациентов с отдельными заболеваниями.

S. Numan и F. Fassin провели систематизированный обзор рандомизированных контролируемых исследований и исследований в обычной клинической практике, в которых изучались результаты переключения пациентов с оригинальных ингибиторов ФНО- α на биоподобные препараты [22]. Авторы оценивали исследования на основании следующих критериев: (1) рандомизированное и двойное слепое, (2) адекватный контроль, (3) адекватная статистическая мощность, (4) повторное переключение с одного препарата на другой, (5) оценка иммуногенности, (6) адекватная длительность наблюдения, (7) анализ исходов, регистрируемых пациентами. В целом были найдены 17 рандомизированных контролируемых исследований (в основном по ревматологическим показаниям) и 74 исследования, проводившиеся в клинической практике. Ни одно рандомизированное исследование не отвечало всем указанным критериям (рис. 1). Только в двух исследованиях (NOR-SWITCH и ARABESC-OLE) были выполнены 5 из 7 требований, и только три исследования (ADACCESS, EQUALITY и ARABESC-OLE) предполагали повторные замены сравниваемых препаратов. Длительность большинства исследований была менее 12 мес, а исходы, регистрируемые пациентами, не оценивали ни в одном из них. Исследования, проводившиеся в обычной практике, также не соответствовали указанным требованиям: все они были нерандомизированными и не обладали достаточной мощностью, большинство исследований были неконтролируемыми и непродолжительными, многие не предполагали анализ иммуногенности. По мнению авторов, результаты обзора позволяют усомниться в надежности данных, подтверждающих эквивалентность оригинальных и биоподобных ингибиторов ФНО- α .

Фармаконадзор

В предрегистрационных клинических исследованиях предполагаемый биоподобный препарат получают ограниченное число пациентов. В связи с этим после регистрации препарата и появления его на рынке необходимо продолжать сбор данных о безопасности и эффективности, чтобы подтвердить их у значительно

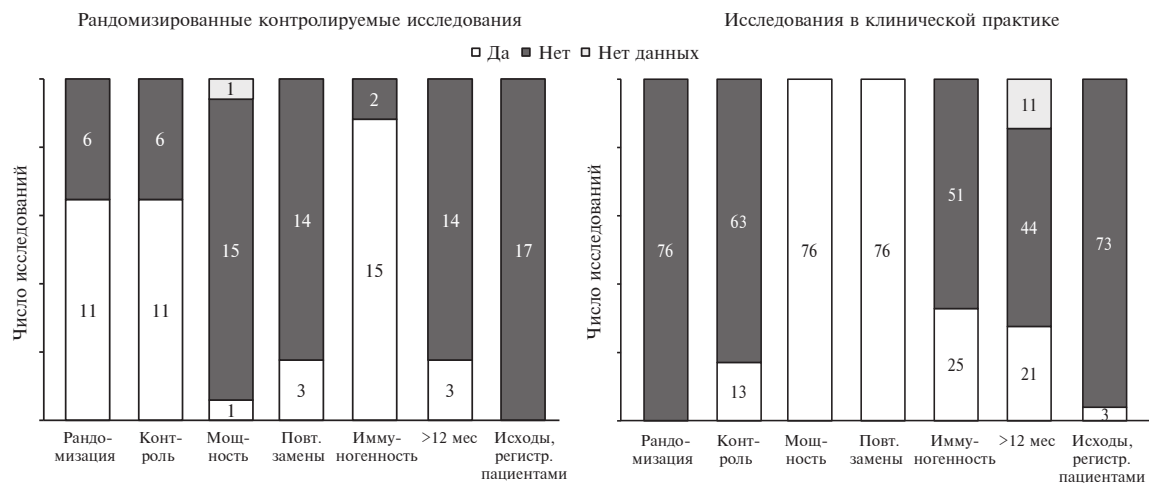


Рис. 1. Соответствие исследований биоподобных ингибиторов ФНО- α требованиям, предложенным S. Numan и F. Faccin [22]

большого числа больных по сравнению с включенными в рандомизированные клинические исследования. Соответственно, в ходе процедуры регистрации биоподобного препарата заявитель должен представить план управления рисками и план фармаконадзора. Концепция дальнейшего изучения безопасности на после-регистрационном этапе должна включать в себя следующие аспекты: безопасность по показаниям, зарегистрированным на основании экстраполяции данных об эффективности и безопасности, включая данные о долгосрочной безопасности; возникновение редких и особо серьезных нежелательных явлений; выявление новых сигналов по безопасности; при необходимости получение дополнительных данных об иммуногенности [6]. Действия по фармаконадзору могут потребовать ведения регистров или баз данных больших групп пациентов, предполагающих стандартизованный ввод данных. Кроме того, целесообразно участие в уже имеющихся регистрах, что должно составлять часть плана управления рисками. Для тех же наблюдательные когортные исследования имеют важное значение для оценки не только безопасности, но и эффективности, например, устойчивости ответа или потенциального снижения эффективности после замены оригинального ГИБП на биоподобный [1].

При осуществлении фармаконадзора необходимо правильно идентифицировать лекарственный препарат (оригинальный или биоподобный ГИБП), который был причиной нежелательной реакции. Например, в решении Евразийской экономической комиссии указано, что «Необходимо особо тщательно идентифицировать подозреваемые нежелательные реакции на биологические лекарственные препараты с точки зрения их производства. В связи с этим следует принять все необходимые меры для четкой идентификации биологического лекарственного препарата, являющегося объектом отчета о нежелательных реакциях, с точным указанием его наименования и номера серии» [6]. Наличие большого числа новых биопрепаратов, включая биоаналоги одного референтного препарата, повышает риск ошибочной

регистрации нежелательных явлений, а повторные замены препаратов могут препятствовать установлению связи нежелательных реакций, особенно поздних, с определенным веществом. Идентификация причины нежелательной реакции может быть также затруднительной, если оригинальный и биоподобные препараты имеют одинаковое международное непатентованное название (МНН). В связи с этим ВОЗ предложила присваивать биологическим препаратам спецификаторы, содержащие 4 случайные согласные и дополнительно двузначное число после МНН [23]. В 2017 году FDA рекомендовало использовать в наименованиях биологических препаратов суффикс, состоящий из 4 строчных букв и не имеющий самостоятельного значения [24]. В настоящее время пяти биоподобным ингибиторам ФНО- α , зарегистрированным в США для лечения воспалительных заболеваний, были присвоены следующие наименования: адалимумаб-adbm, адалимумаб-atto, этанерцепт-szszs, инфликсимаб-abda и инфликсимаб-dyub. Внедрение этой системы повысит эффективность постмаркетингового наблюдения за безопасностью и эффективностью как биоподобных, так и оригинальных препаратов. В Европейском Союзе отслеживание биологических препаратов производится по их торговым названиям. Следует отметить, что выяснение серии ГИБП, потенциально вызвавшего нежелательную реакцию, часто оказывается невозможным.

Заключение

Появление биоподобных лекарственных препаратов, используемых для лечения пациентов с ревматоидным артритом и другими ревматическими заболеваниями, позволяет значительно уменьшить затраты как за счет более низкой стоимости биоподобных лекарственных средств, так и снижения стоимости оригинальных препаратов при усилении конкуренции. В конечном итоге лечение современными ГИБП становится доступным для большего числа пациентов. Тем не менее, при внедрении биоподобных препаратов в клиническую практику необходимо иметь надежные гарантии, что

они по эффективности, безопасности и иммуногенности сопоставимы с оригинальными препаратами. С этой целью рекомендуется использовать систему пошаговой разработки потенциальных биоподобных препаратов, которая предполагает их последовательное изучение в доклинических и рандомизированных контролируемых клинических исследованиях III фазы. В последние годы были опубликованы результаты сравнительных клинических исследований биоаналогов ритуксимаба и ингибиторов ФНО- α , которые послужили основанием для регистрации нескольких биоподобных препаратов в США, Европейском Союзе и Российской Федерации. Следует отметить, что некоторые исследователи подвергают сомнению надежность данных, подтверждающих эквивалентность оригинальных и биоподобных ингибиторов ФНО- α , учитывая ограничения дизайна выполненных исследований [22]. По мнению группы экспертов из стран Европы, США и Японии, биоподобные препараты, зарегистрированные официальными органами в «высоко регулируемых» странах, вряд ли, отличаются от референтных препаратов по эффективности и безопасности. Однако, учитывая сложную природу любых ГИБП, решение о замене оригинального препарата на биоподобный должно приниматься в индивидуальном порядке лечащим врачом; при этом пациент должен быть осведомлен о предполагаемой модификации терапии [1]. Недопустима замена оригинального ГИБП биоподобным по немедицинским показаниям, например, провизором аптеки без уведомления лечащего врача.

Конфликт интересов: нет.

- Kay J, Schoels M, Dörner T, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis* 2018;77:165-74.
- Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Биоаналоги в современном здравоохранении: что нужно знать клиницисту? *Клин фармакол тер* 2011;1:18-20 [Zyryanov SK, Belousov YuB. Biosimilars in the modern health care system: what should clinician know? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2011;1:18-20 (In Russ.)].
- Новиков П.И., Моисеев С.В. Биоаналогичные лекарственные препараты — перспективы использования в ревматологии. *Клин фармакол тер* 2015;24(1): 13-7 [Novikov PI, Moiseev SV. The perspectives on biosimilars use in rheumatology. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2015;24(1): 13-7 (In Russ.)].
- World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotechnological products (SBPs). http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf. Accessed 28 March 2018.
- European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (Revision). CHMP/437/04 Rev 1. London, UK: 2014.
- Евразийская экономическая комиссия. О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Решение 03.11.2016. https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411969/cncd_21112016_78. [Eurasian Economic Commission. The rules of drugs approval and evaluation. 03.11.2016. https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411969/cncd_21112016_78. (In Russ.)].
- US Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration. Guidance for industry scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. US Dept of Health and Human Services; 2015.
- US Food and Drug Administration. Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM537135.pdf>. Accessed 10 April 2018.
- Mulcahy AW, Predmore Z, Matthe S. The cost savings potential of biosimilar drugs in the United States. *Perspectives*. 2014 <http://www.rand.org/pubs/perspectives/PE127.html> (accessed 18 Nov 2016).
- Haustein R, et al. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *GaBI J* 2012;1:120-6.
- Ruff L, Rezk MF, Uhlig T, et al. Budget impact analysis of an etanercept biosimilar for the treatment of all licensed etanercept indications for adults in Europe. *Value Health* 2015;18:A639.
- <http://farmcom.info>.
- Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2014 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf.
- Kay J, Smolen JS. Biosimilars to treat inflammatory arthritis: the challenge of proving identity. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1589-93.
- Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1605-12.
- Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013;72: 1613-20.
- Danese S, Fiorino G, Michetti P. Viewpoint: knowledge and viewpoints on biosimilar monoclonal antibodies among members of the European Crohn's and Colitis Organization. *J Crohns Colitis* 2014;8:1548-50.
- Fiorino G, Danese S. The biosimilar road in inflammatory bowel disease: the right way? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:465-71.
- Park W, Yoo DH, Miranda P, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:346-54.
- Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, et al. Long-term efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis continuing on SB4 or switching from reference etanercept to SB4. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1986-91.
- Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;389:2304-16.
- Numan S, Faccin F. Non-medical switching from originator tumor necrosis factor inhibitors to their biosimilars: systematic review of randomized controlled trials and real-world studies. *Adv Ther* 2018;35:1295-332.
- World Health Organization Programme on International Nonproprietary Names (INN). Biological qualifier: An INN proposal. 2014 http://www.who.int/medicines/services/inn/bq_innproposal201407.pdf (accessed 18 Nov 2016).
- US Food & Drug Administration. Guidance for industry: Nonproprietary naming of biological products. 2017 <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM459987.pdf>.

The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases

S.V. Moiseev, P.I. Novikov

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Treatment with biological agents (biologics) has dramatically improved the outcome for patients with rheumatic diseases. However, implementation of these medications into clinical practice was associated with the high costs for the healthcare budget. Development of less expensive biosimilars of products that are no longer protected by patent and reduction in the cost of bio-origins due to increased competition provide an opportunity to expand access to effective treatment. Biologics are much more complex than conventional low-molecular drugs and cannot be copied exactly. Therefore, biosimilarity should be established, following a stepwise approach, by a series of comparative preclinical and randomised controlled studies. Phase III studies should be conducted in patients with a disease that is sensitive for detecting potential differences between the biosimilar and its bio-originator. After a biosimilar has been approved, it is necessary to gather safety and efficacy data in a much larger number of patients compared with that in phase III studies. The non-proprietary names of biosimilars and bio-origins should be readily distinguishable to facilitate postmarketing pharmacovigilance.

Key words. *Biologics, biosimilars, pharmacovigilance.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: S. Moiseev, MD, Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia.

To cite: Moiseev SV, Novikov PI. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Clin Pharmacol Ther* 2018;27(5):17-22. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-17-22.