

## БИОАНАЛОГИ: РАЗРАБОТКА И ИЗУЧЕНИЕ С ПОМОЩЬЮ СОВРЕМЕННЫХ БИОТЕХНОЛОГИЙ



© Р.Р. Ниязов\*, М.А. Драницына, А.Н. Васильев, Е.В. Гавришина

Центр научного консультирования, Москва

Биоаналоги — это биологические лекарственные препараты, имеющие сопоставимый с оригинальными биопрепаратами клинический профиль (профиль эффективности и безопасности), но разрабатываемые по сокращенной программе. Для разработки биоаналогов используется специальный подход на основе обратной инженерии, предполагающий глубокий анализ оригинального биопрепарата и последующее создание его версии, максимально близкой к нему по структурным и функциональным свойствам. Такой подход включает оценку и сравнение биоаналога и оригинального биопрепарата с точки зрения структуры молекулы и профиля примесей и их биологической активности в условиях *in vitro*, а также фармакокинетических, фармакодинамических и иммунологических свойств на людях. При необходимости могут быть проведены исследования на животных и клинические исследования III фазы, если остается неопределенность с точки зрения биоаналогичности, которую не удалось устранить с помощью предыдущих исследований и испытаний. Любые потенциально неизбежные остающиеся различия должны быть незначимы для профиля безопасности и эффективности. Современные методы биотехнологии и аналитики при соблюдении соответствующих научно-регуляторных требований позволяют создавать биоаналоги, клинический профиль которых сопоставим с таковым оригинального биопрепарата. Накопленный международный опыт свидетельствует о том, что не должно возникать явных проблем, обусловленных несопоставимостью между биоаналогом и оригинальным биопрепаратом, если выполнены применимые научные стандарты и регуляторные предписания.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** биоаналог; биосимиляр; биотехнология; варибельность; качество; иммуногенность; сопоставимость

## BIOSIMILARS: DEVELOPMENT AND INVESTIGATION USING ACHIEVEMENTS IN MODERN BIOTECHNOLOGY

© Ravil R. Niyazov\*, Margarita A. Dranitsyna, Andrey N. Vasiliev, Elena V. Gavrishina

Center for Scientific Advice Ltd., Moscow, Russia

Biosimilars are biological drug products that have an equivalent clinical profile with innovator biotherapeutics but are developed under a reduced program. To this end, specific comparability approaches are followed based on reverse engineering that involves a thorough analysis of the innovator biotherapeutics and the development of the version of the latter, which should be as much as possible similar with respect to structural and functional characteristics with the innovator. This approach includes the evaluation and comparison between the biosimilar and innovator biologic with respect to the molecular structure and impurity profile and of biological activity in *in vitro* settings as well as pharmacokinetic, pharmacodynamic, and immunogenicity characteristics on human subjects. Where considered necessary, animal studies or phase 3 clinical studies might be performed when residual uncertainties remain in terms of biosimilarity, that could not have been resolved in the previous tests and trials. Any potentially inevitable differences should be insignificant for safety and efficacy. The state-of-the-art methods of biotechnology and analytics, when applied in line with the appropriate scientific and regulatory requirements, can allow developing similar biologics where no difference in the clinical profile exists with the respective innovator product. Available experience demonstrates the lack of major problems due to the incomparability between the biosimilar and corresponding reference biologics when applicable scientific standards and regulatory recommendations are met.

**KEYWORDS:** biosimilar; follow-on biologic; biotechnology; variability; quality; immunogenicity; comparability

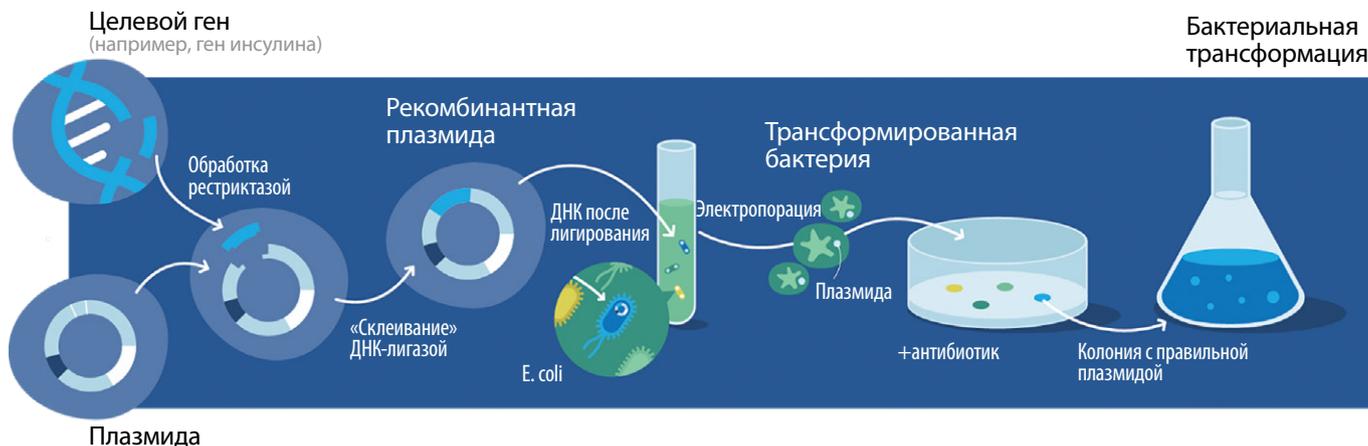
### ИСТОРИЯ ВОПРОСА И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ

С регистрации в США инсулина, полученного исключительно с помощью биотехнологического синтеза в генетически модифицированной *E. coli*, в 1982 г. началась новая биотехнологическая эра в фармацевтике [1]. Возникновение биотехнологического производства высокомолекулярных соединений, прежде всего белков, позволило начать производить не только встречающиеся в природе, но практически любые белковые соединения, не завися

тем самым от животных-источников (а в некоторых случаях, как, например, гормон роста человека, — от трупного материала). При этом очень быстро появилось понимание, насколько сильно организация и исполнение каждой стадии получения белка влияют на итоговые характеристики желаемого продукта, его безопасность и эффективность.

Обратившись к описанию получения относительно простого белка — инсулина, можно получить некоторое представление, насколько сложны биотехнологические процессы по сравнению с производством обычных лекарств, содержащих низкомолекулярные действующие





**Рисунок 1.** Генетическая разработка: генетическая модификация *E. coli* с целью создания банка клеток бактерий, способных синтезировать инсулин человека.

вещества (например, ибупрофен, метформин, преднизолон или ципрофлоксацин) (рис. 1–3). Любая из стадий может быть выполнена с использованием различных технологий. Каждая такая стадия исполнима в многочисленных вариантах, которые, в свою очередь, имеют свои достоинства и недостатки с точки зрения продуктивности, скорости выполнения, влияния на характеристики белка, экономичности, а также совместимости с технологиями на предыдущих и последующих стадиях. Конкретные условия реализации технологии могут значительно влиять на биологическую активность инсулина [2]. Эту закономерность можно экстраполировать на биотехнологическое производство любых других белков, причем степень влияния процесса производства на его результат тем выше, чем

сложнее молекула [3]. То есть, получение моноклональных антител и ферментов еще сильнее подвержено влиянию технологий производства, чем в случае белков меньшего размера (например, инсулина или гормона роста) [4].

Для получения генно-инженерного инсулина человека чаще всего используют кишечную палочку (*E. coli*), которую генетически модифицируют (трансформируют) с использованием кодон-оптимизированного гена инсулина человека. Затем трансформированный микроб сначала наращивают до образования достаточной биомассы, после чего путем активации соответствующего промотора фаза роста сменяется фазой биосинтеза.

Особенностью получения рекомбинантных белков с использованием *E. coli* является то, что у этого



**Рисунок 2.** Вышестоящий процесс. Предусматривает наращивание бактерий для биосинтеза инсулина в больших объемах в производственном биореакторе с последующим сбором продукта, заключенного в бактерию, и высвобождением из нее за счет разрушения бактериальной стенки.



**Рисунок 3.** Нижестоящий процесс. Предусматривает выделение молекулы инсулина и его очистку вплоть до приготовления раствора инсулина для введения.

микроорганизма очень слабый секреторный аппарат, поэтому синтезируемый инсулин накапливается внутриклеточно, образуя крупный агрегат — тельце включения. Для получения из него инсулина после завершения стадии биосинтеза (т. е. после завершения вышестоящих процессов) переходят к осветлению клеточной культуры. Сначала с помощью различных методов разрушают микробные клетки, чтобы высвободить тельца включения, затем отфильтровывают клеточные осколки, ДНК *E. coli*, другие макромолекулярные комплексы.

Далее тельца включения денатурируют в восстанавливающих условиях, чтобы получить отдельные цепи инсулина А и инсулина В; достаточно разводят, чтобы предотвратить повторную агрегацию; ренатурируют цепи инсулина в окисляющих условиях, чтобы сформировались правильные дисульфидные связи, а затем воссоздались полноценная трехмерная структура и четвертичные комплексы, обладающие активностью. После этого полученный раствор инсулина подвергают заключительной очистке и фильтрации в щадящих условиях, чтобы максимально избавиться от всех возможных остаточных производственных примесей (ДНК, других белков *E. coli*, липидов, компонентов питательных сред и компонентов, использованных на стадиях очистки и выделения инсулина из телец включения) и молекулярных примесей (молекул инсулина с неправильной конформацией, чрезмерно окисленных или восстановленных форм, укороченных форм инсулина и т. д.). Кроме того, на заключительных стадиях продукт подвергают концентрированию, т. е. удалению излишков воды, чтобы отдельные дозы препарата можно было расфасовать в небольшие контейнеры, удобные для хранения, дозирования и введения. Весь процесс получения чистого стабильного инсулина может занимать около 1–2 нед.

Уже на заре биотехнологической эры возникло понимание, метко характеризующее высказыванием, что процесс есть продукт (*process is the biologic*) [5]. Другими словами, специалисты осознали, что характеристики получаемого белкового продукта (т. е. его качество), определяющие профиль его безопасности и эффективности, неотделимы от условий его производства. Этот факт имел и продолжает иметь конкретный практический аспект: если условия процесса производства сильно влияют на качество получаемого продукта, то и изменение таких условий может повлечь за собой получение продукта с другими характеристиками, а по сути, нового продукта [6]. Следовательно, для внесения изменений, если возникла такая необходимость, важно хорошее знание процесса производства, влияния условий производства и характеристик используемых в производстве материалов на качество получаемого продукта, чтобы обеспечить приемлемость изменений показателей качества и профиля безопасности и эффективности лекарственного препарата. При этом в ряде случаев понимание и стандартизация биотехнологических производств достигли таких высот, что стало возможно — при соблюдении соответствующих условий — отделение процесса производства от получаемого препарата. По этой причине сегодня вместо «процесс есть продукт» стали утверждать, что «биопроцесс может влиять на биопрепарат» [5].

Появление возможности использования принципов обратной инженерии для создания новых процессов производства белковых лекарственных препаратов позволило, даже не обладая знаниями об оригинальном процессе производства, начать получать белковые лекарственные препараты, по своим клиническим характеристикам не отличающиеся от оригинальных биопрепаратов [7]. Под отсутствием отличий по клиническим характеристикам от оригинальных биопрепаратов понимается получение схожих клинических результатов, не позволяющих отличить, применялся ли биопрепарат, полученный с помощью оригинального процесса производства, или биопрепарат, полученный с помощью нового процесса производства, организованного в отсутствие полных знаний об оригинальном процессе [8].

### ГЕНЕРИКИ И БИОАНАЛОГИ/БИОСИМИЛЯРЫ

Несмотря на то что инновации являются основным двигателем медицинской науки, доступность медицинской помощи — ключевой аспект обеспечения здоровья людей. В этой связи возможность и умение тиражировать достижения медицинской науки, делая их доступными для людей независимо от достатка, в комплексе со справедливой защитой разработчиков инновационных лекарств — залог успешного достижения целей здравоохранения [9]. Технические подходы к повторению лекарственных препаратов на основе низкомолекулярных и высокомолекулярных/биологических действующих веществ различаются и кратко обобщены в таблице 1. В отношении биопрепаратов всегда следует помнить о существовании спектра сложности: чем сложнее структура (от инсулина к ферменту), тем сложнее полное воспроизведение. Если в случае инсулина воспроизведение более-менее возможно, то в случае моноклональных антител и их производных, ферментов и т. д. можно говорить только о версии действующего вещества.

В самом начале биопрепараты, которые производились с целью повторения оригинальных биопрепаратов, стали называть последующими/повторенными (*follow-on*) биопрепаратами. Такой термин был введен, чтобы подчеркнуть отсутствие полной идентичности между оригинальным и повторенным биопрепаратами [10]. Отсутствие идентичности объясняется выраженным влиянием процессов биотехнологического производства на характеристики конечного продукта. Это принципиально отличает биоаналогичные препараты от генериков, являющихся высокоохарактеризованными изолированными молекулярными сущностями [11, 12]. Однако термин не прижился, поскольку он не содержал в себе коннотацию сходства копируемого биопрепарата с оригинальным биопрепаратом [10].

Европейским союзом было предложено понятие *similar biological medicinal product*, или сокращенно *biosimilar* [13]. Этот термин, после того как он был принят и в США в 2010 г. [14], в итоге укоренился и стал общеупотребимым для этой категории биопрепаратов, получаемых с помощью обратной инженерии для воспроизведения клинических характеристик оригинального биопрепарата. В русскоязычной среде консенсусный вариант перевода пока не был выработан, поэтому слово *similar* стали переводить как «аналогичный», «подобный» и даже

Таблица 1. Сравнение подходов к созданию копий низкомолекулярных и биологических лекарств

Варианты копирования лекарств	Действующее вещество	
	Низкомолекулярное	Биологическое
Результат фармацевтической разработки	Воспроизведенный препарат (генерик) <sup>1</sup> — копия оригинального препарата	Биоаналог — версия оригинального биопрепарата
Особенности	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Действующее вещество — результат химического синтеза, не отличается по качеству от действующего вещества оригинала.</li> <li>2. Воспроизводится биодоступность.</li> <li>3. Основные усилия: копирование технологии доставки / лекарственной формы</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Действующее вещество — результат биосинтеза, полное копирование трудоемко и возможно пока только для структурно простых биопрепаратов (например, инсулина, терипаратида) и практически невозможно в случае высокомолекулярных веществ (антител, ферментов и др.).</li> <li>2. Воспроизводится действующее вещество.</li> <li>3. Основные усилия: максимально возможное воспроизведение профиля характеристик оригинальной биомолекулы.</li> <li>4. Молекулярные различия, как правило, неизбежны, но не должны негативно влиять на клинический профиль</li> </ol>

<sup>1</sup> Понятие «генерик» тождественно понятию «воспроизведенный лекарственный препарат» и используется нами по тексту ввиду его лаконичности; определения обоих терминов не отличаются.

«аналоговый», в результате появились термины «биоаналог» и «биоподобие»; нередко стала использоваться простая транслитерация — биосимилар<sup>2</sup>. Новый термин также призван подчеркнуть, что повторенные биопрепараты обычно не являются точными копиями своих оригиналов, тогда как генерики — копии оригиналов. В руководстве по аналогичным биологическим лекарственным препаратам ЕМА постулируется, что биоаналог не содержит и не может содержать то же самое действующее вещество, которое входит в состав референтного лекарственного препарата [13]. Действующее вещество биоаналога — это априори вариант/версия действующего вещества оригинального биопрепарата, а не точная копия.

В условиях все дорожающей медицинской помощи возможность экономии средств, затрачиваемых на лекарства, без потерь в эффективности или безопасности вносит существенный вклад в обеспечение доступности фармакотерапии [15]. В частности, по данным Ассоциации доступных лекарств США, благодаря применению генериков в 2019 г. в США удалось сэкономить около 300 млрд долл. [16]. Вместе с тем, по данным той же ассоциации, экономия, достигнутая благодаря биоаналогам, составила лишь около 1 млрд долл., а оценочная недополученная экономия составила около 10 млрд долл. за период 2016–2019 гг., т. е. с момента выхода первого биоаналога на рынок США [17]. Применение генериков в Евросоюзе также приводит к существенной эконо-

мии: так, в 2016 г. общая сумма сэкономленных средств составила около 100 млрд евро [18]. Для других систем здравоохранения, включая российскую, применение неоригинальных лекарственных препаратов также играет существенную роль. Таким образом, очевидна выгода, которую извлекают системы здравоохранения от применения генериков и биоаналогов. Более скромные цифры в случае биоаналогов объясняются более поздним их появлением на рынке, большими инвестициями в разработку и большей себестоимостью.

Ключевой задачей создания копий является сохранение профиля безопасности и эффективности, который был установлен для оригинального лекарственного препарата, без повторения всей программы разработки оригинального препарата [19]. В этом случае принцип разработки состоит в воспроизведении лекарства (как материального результата некоторого процесса производства) с помощью нового производственного процесса, созданного в отсутствие знаний об условиях процесса производства оригинального лекарства [20]. Задачей разработки в этом случае является подтверждение сопоставимости физических и химических свойств лекарства, его компонентов и поведения лекарства в организме. Такое подтверждение позволяет экстраполировать на него профили безопасности и эффективности оригинального препарата без повторения длительной и дорогостоящей программы доклинической и клинической разработки.

Следует отметить, что сокращением объема доклинических и клинических исследований при разработке копий оригинальных лекарств движут не только экономические соображения. Существуют и этические мотивы. Этически неприемлемо подвергать пациентов

<sup>2</sup> Используемые в законодательстве России термины «биоаналог», «биоаналоговый» и «биоподобный» являются тождественными. Авторы настоящей работы предпочитают использовать слово «биоаналог» в силу его сладкогласия, признавая при этом определенные недостатки в его использовании и отсутствие принципиальных отличий от других вариантов перевода англоязычного слова *biosimilar*.

клиническим экспериментам (а также повторно истреблять животных) в тех случаях, когда такие данные не будут иметь дополнительной ценности для медицинской науки и общества. Дублирование исследований приводит к необоснованному затягиванию выхода на рынок более экономичных лекарств, а также подверганию пациентов риску клинических исследований в тех случаях, когда они излишни [21, 22]. Любое необоснованное промедление с выводом лекарств на рынок вследствие предъявления избыточных требований к подтверждению сопоставимости негативно сказывается на ресурсах системы здравоохранения.

### РЕГУЛЯТОРНЫЕ СТАНДАРТЫ: КОНЦЕПЦИЯ ПЕРЕВЕРНУТОЙ ПИРАМИДЫ И ОБРАТНАЯ ИНЖЕНЕРИЯ

Сегодняшние знания и опыт таковы, что можно «скопировать» почти любой *белковый* лекарственный препарат, сколь бы сложным бы он ни был, однако на разработчика биоаналога также накладываются экономические ограничения: вложения в разработку и итоговый процесс производства должны быть экономически рациональны, чтобы обосновывать вложения в них и при этом конкурировать с оригинальным препаратом на рынке [23]. Поскольку оригинальный препарат и биоаналог — это версии *одного и того же* биологического действующего вещества, то основная конкуренция разворачивается на уровне цены, следовательно, экономный процесс производства — залог рыночного успеха. Вместе с тем, чтобы экономические мотивы не приводили к получению лекарственных препаратов с неприемлемо несопоставимым профилем безопасности и эффективности, выработаны регуляторные стандарты разработки биоаналогов.

Регуляторная наука — комплекс научных дисциплин, применяющихся к оценке качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов и создающих основу для принятия регуляторных решений на протяжении всего жизненного цикла лекарства, т. е. всех фаз жизни препарата от начальной разработки до реализации и окончательного вывода с рынка. Регуляторная наука охватывает фундаментальные и прикладные медицинские и социальные науки, а также вносит вклад в разработку регуляторных стандартов и инструментов [24].

Говоря о регуляторных стандартах, т. е. законодательных и научных требованиях к процессу разработки и вывода на рынок биоаналогичного лекарственного препарата, следует понимать, что концепция биоаналогичности строится вокруг обратной инженерии оригинального биопрепарата и вытекающего из нее многоуровневого подтверждения сопоставимости ключевых характеристик биоаналога и оригинального биопрепарата [7, 12]. Последний в контексте подтверждения биоаналогичности принято называть референтным (эталонным).

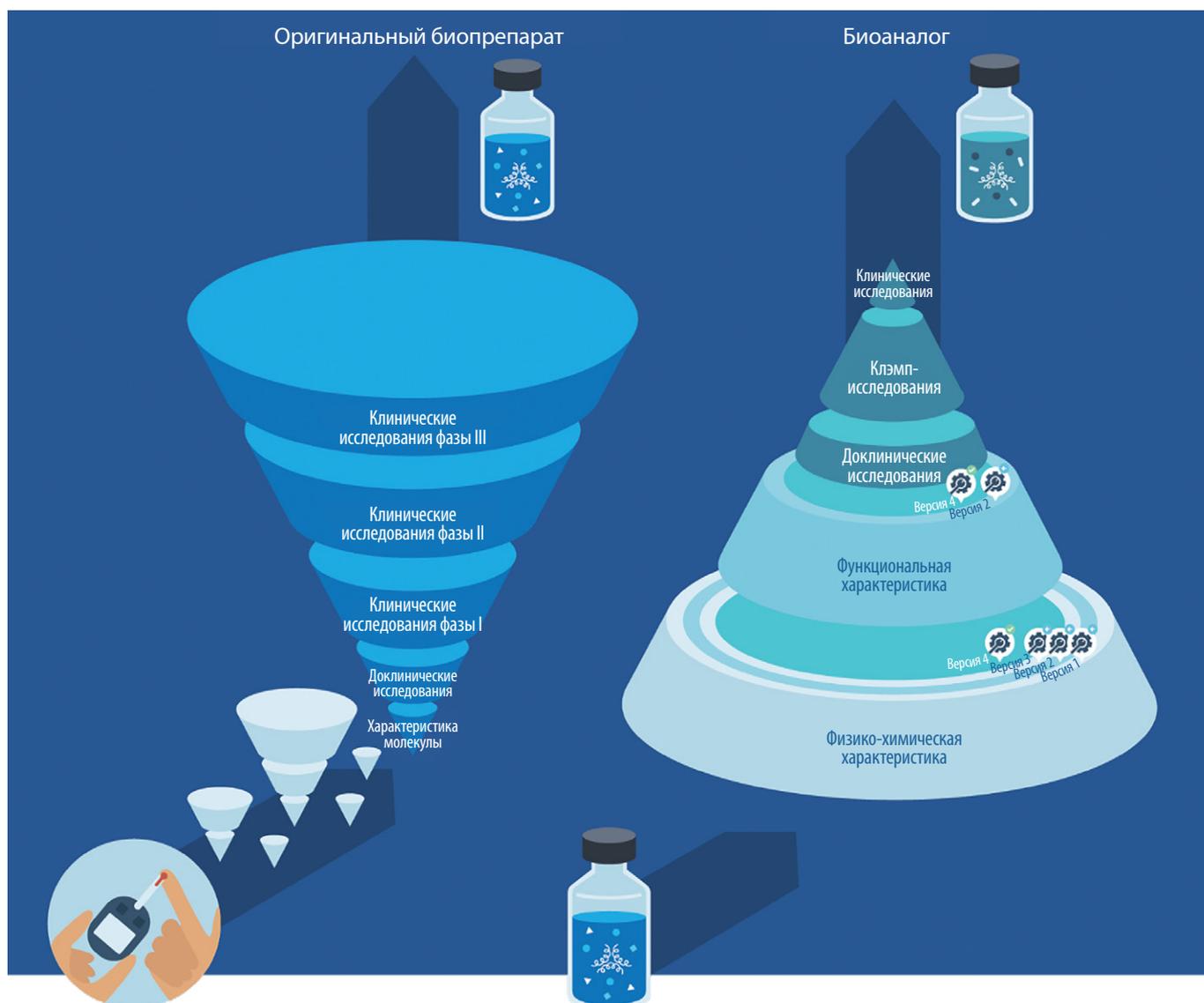
В случае разработки **оригинального препарата** происходит исключаящий отбор: в начале процесса изысканий существует понимание, что должно быть создано некоторое вещество, которое обладало бы необходимыми клиническими характеристиками — целевым профилем. После такой явной или неявной формулировки потребности начинается процесс исключаящего отбора, который вначале происходит *in vitro* на отдельных

рецепторах, мембранах, переходит на клетки, культуры клеток и тканей и завершается исследованиями на животных и, наконец, на людях [25, 26]. Получение неудовлетворительных результатов на любом этапе приводит к «убийству» соответствующего «неудачного кандидата» и продолжению отбора только «выживших» молекул. На последних этапах процесса — в рамках клинических исследований — происходит сначала выяснение того, как дошедшие до этого этапа кандидаты (обычно 1–3 из тысяч или даже миллионов, подвергшихся скринингу) в целом влияют на организм, какими свойствами они обладают в организме человека, в том числе в зависимости от различных внешних факторов (возраст, масса тела, сопутствующие заболевания, пол и др.), как соотносятся полезные и нежелательные свойства, очерчиваются условия, в которых полезные свойства оправдывают возникающие риски, и лишь в самом конце происходит итоговое подтверждение безопасности и эффективности для относительно больших групп пациентов в условиях, насколько возможно приближенных к реальной клинической практике. При этом именно эти последние масштабные клинические исследования (III фазы) являются источником опорных доказательств в пользу безопасности и эффективности, однако ни адекватно спланировать, ни провести эти исследования без всей предшествующей многолетней программы доклинических и клинических исследований и фармацевтических испытаний невозможно [27, 28].

Важно отметить, что создание и настройка процесса производства, а также установление характеристик действующего вещества и технологии его доставки, несомненно, являясь важными процессами, находятся в определенном смысле на втором плане, поскольку следуют за процессом исключаящего отбора [29]. В итоге получается, что на отдельного кандидата в рамках оригинальной разработки приходится сравнительно немного аналитических исследований по установлению физико-химических и биологических свойств, тогда как объем доклинических и клинических исследований очень большой и направлен на всестороннее установление профиля влияния на организм человека.

Логика разработки **биоаналога** в какой-то мере является обратной той, что использовалась для разработки оригинального препарата (рис. 4). Поскольку целью разработки биоаналога является не поиск, а копирование, принимая во внимание фундаментальный научный принцип, что структура молекулы определяет ее активность, становится понятно, что для биоаналога не требуются масштабные доклинические и клинические исследования для *повторного* подтверждения безопасности и эффективности, но нужны обширные аналитические исследования, чтобы разгадать молекулярный профиль оригинального препарата и повторить его, что закреплено в соответствующих научных руководствах [7, 30].

Очевидно, что воспроизвести молекулярную композицию действующего вещества оригинального препарата с точки зрения аналитических характеристик с первого раза не удастся, потому необходимо будет всякий раз повторять аналитические исследования в отношении итеративно дорабатываемых кандидатов, прежде чем будет выбран наиболее подходящий кандидат, который будет направлен на подтверждение сопоставимости



**Рисунок 4.** Схематически изображены процессы разработки оригинального биопрепарата и биоаналога инсулина. Отправной точкой разработки оригинального биопрепарата является лечимое заболевание. Небольшие незаконченные пирамиды символизируют «убитые» молекулы-кандидаты. Расширение пирамиды основанием кверху отражает объем ресурсов, затрачиваемый на соответствующий этап разработки. Отправной точкой разработки биоаналога является оригинальный биопрепарат. Пирамида одна, однако она имеет несколько концентрических колец, символизирующих версии процесса производства. Результат каждой версии оценивается последовательно на разных этапах. Перевернутая пирамида отражает объем ресурсов, затрачиваемых на каждом этапе. Ввиду основополагающей важности клинические клемп-исследования выведены в самостоятельную категорию.

на более высоких уровнях: функциональном и клиническом [31]. Доклинические и клинические исследования нужны лишь в том объеме, чтобы доказать, что с помощью повторенной версии оригинального биопрепарата удастся добиться аналогичного клинического результата, а не заново подтвердить безопасность и эффективность повторенной биомолекулы, воспроизведя программу доклинической и клинической разработки оригинального биопрепарата [32, 33]. Другими словами, любые последующие исследования нужны только для устранения остаточной неопределенности в отношении достижения биоаналогичности [7]. При этом остаточная неопределенность максимальна в самом начале — перед аналитическими исследованиями сопоставимости — и должна быть минимальна перед началом клинических исследований.

Таким образом, поскольку полное воспроизведение действующего вещества референтного препарата, как правило, невыполнимо, необходимо стремиться к минимальным различиям. При этом с помощью испытаний

необходимо доказать незначимость остающихся различий с клинической точки зрения. Такое доказательство выполняется пошагово:

1. аналитические испытания, направленные на оценку и сравнение первичной структуры и структур высокого порядка, заряженных форм, вариантных форм и т. д., позволяют выявить структурные различия;
2. функциональные испытания (для оценки, к примеру, связи с рецептором, внутриклеточной сигнализации, клеточного ответа и др.) позволяют, с одной стороны, выявить структурные различия (но косвенно), а с другой — оценить значимость структурных различий для биологической активности [34].

По итогам двух этих шагов, если на основании экспертных знаний и данных научной литературы сделан вывод о несовместимости обнаруженных различий с концепцией биоаналогичности, может быть принято решение о доработке процесса производства. Это потребует повторения аналитических испытаний (шаг 1) после того, как будет получен доработанный прототип;

3. исследования на животных могут позволить получить данные для сравнения поведения оригинального препарата и биоаналога в условиях *in vivo*, если существуют подходящие модели и только если эти данные могут позволить получить информацию, которую невозможно было бы сгенерировать на предыдущих этапах [35];
4. исследования на людях (клинические): (а) для сравнения показателей, непосредственно связанных с обнаруженными различиями, и (b) для вспомогательного подтверждения сопоставимости клинических профилей при помощи оценки клинических конечных точек, характеризующих эффективность и безопасность. Показателями, непосредственно связанными с обнаруженными различиями, являются фармакокинетика, фармакодинамика и иммуногенность. Это объясняется тем, что различия в структурах могут непосредственно улавливаться в виде различий в этих фармакологических параметрах между сравниваемыми препаратами. Такое происходит в тех случаях, когда оцениваемые структурные характеристики существенны для этих параметров, так как они опосредуются за счет рецепторных, т. е. структурных взаимодействий. Клинический же профиль, т. е. влияние на течение заболевания и его проявления (эффективность) и частота, выраженность и серьезность нежелательных реакций (безопасность), являются производными от фармакодинамики, фармакокинетики и иммуногенности [7].

Первый шаг и в какой-то мере второй в процессе получения доказательства направлены на выявление различий и их качественную и количественную характеристику [36]. Большая часть второго шага, третий и четвертый направлены «лишь» на получение доказательств, что обнаруженные различия незначимы [33]. Каждый последующий шаг требует проведения меньшего числа исследований, поскольку в какой-то мере позволяет интегрально оценить параметры, определяемые совокупностью показателей, оцененных на предыдущих шагах. В результате образуется перевернутая пирамида, в основании которой лежит множество аналитических и функциональных испытаний, а вершину составляют всего несколько или даже одно клиническое исследование.

### ЭВОЛЮЦИЯ НАУЧНО-РЕГУЛЯТОРНЫХ ТРЕБОВАНИЙ

Современные научно-регуляторные стандарты разработки биоаналогов не являются статичными и претерпели существенное изменение за то небольшое время существования самой концепции биоаналогичности. Впервые биоаналоги были введены в правовое поле в 2004 г. в Евросоюзе [37], и уже в 2005 г. Европейское агентство по лекарствам опубликовало первые научные руководства для поддержки разработчиков биоаналогов [38]. Начиная с этого времени, стали разрабатывать и публиковать дополнительно препарат-специфичные научные рекомендации. В 2010 г. концепция биоаналогичности была законодательно закреплена в США [14]; в 2012 г. были опубликованы проекты первых трех руководств, формулирующих общие научные критерии разработки биоаналогов, и приняты в окончательной редакции в 2015 г. [7, 36].

Исходно регуляторы Евросоюза рассматривали разработку как стадийный процесс, не разделяя более или менее критичные элементы комплекса исследований, направленных на подтверждение биоаналогичности.

Биоаналогичный рекомбинантный гормон роста человека (Омнитроп), представляющий собой белок среднего размера массой 22 кДа, стал в 2006 г. первым зарегистрированным в Евросоюзе биоаналогом. *In vivo*-программа разработки была достаточно обширной и предусматривала многочисленные фармакодинамические исследования (для оценки взаимодействия с рецептором-мишенью) на крысах и кроликах для оценки сразу нескольких серий препарата и одно 14-дневное исследование подострой токсичности. Программа клинических исследований состояла из пяти исследований: трех фармакокинетических и двух *опорных* клинических исследований III фазы с оценкой клинических конечных точек [39]. При этом регулятор не раскрыл данные о проведенных разработчиком сравнительных аналитических и функциональных испытаниях.

Для доказательства сопоставимости первого биоаналога филграстима (Zarsio/Zarxio), зарегистрированного как в Евросоюзе (2009 г.) [40], так и позднее в США (2016 г., он стал первым одобренным там биоаналогом), проведен большой объем исследований. Программа разработки включала 36 видов физико-химических испытаний для оценки различных структурных, химических и физических характеристик; 2 исследования для оценки биологической активности [41]; 5 исследований на животных, включая одно 28-дневное фармакодинамическое исследование [42]; 4 исследования клинической фармакологии (т. е. для оценки клинической фармакокинетики и фармакодинамики) и одно исследование III фазы [43]. При этом исследования клинической фармакологии обоими регуляторами были сочтены как опорные, т. е. как имеющие определяющее значение для принятия решения о допуске на рынок [40, 43], тогда как исследование III фазы (сравнительная эффективность и безопасность) играло лишь *вспомогательную* роль.

Первым биоаналогичным моноклональным антителом, получившим одобрение как в ЕС, так и США, стал биоаналогичный инфликсимаб, разработанный корейской компанией Celltrion. Его структурные свойства были изучены с использованием 21 аналитического метода, биологическая активность — с помощью 24 методов, характеризующих различные аспекты функциональной активности антитела [44, 45]; проведено 4 исследования на животных, из которых одно фармакокинетическое и три 2-недельных исследования подострой токсичности на крысах [44], а также 3 клинических исследования, одно из которых пилотное, второе — для доказательства фармакокинетической эквивалентности и третье — клинической эквивалентности; все три исследования проведены на соответствующих группах пациентов.

Параллельно с выходом на рынок первых биоаналогов и быстро разворачивающейся разработкой еще большего их числа — по мере получения все новых результатов оценки сопоставимости — происходила эволюция регуляторных подходов к подтверждению биоаналогичности [46]. Появилось более четкое понимание возможностей каждого из этапов изучения сопоставимости с точки

зрения обнаружения различий и оценки их значимости для конечного клинического результата. В итоге ряд научных руководств был пересмотрен, чтобы разъяснить текущие представления об относительной важности тех или иных видов экспериментов [11, 13, 35]. В частности, нашли свое отражение следующие положения.

1. Аналитические и функциональные испытания преобладают в программе разработки и определяют необходимый объем дальнейших исследований [36].
2. Поскольку аналитические и функциональные характеристики получаемой биомолекулы могут сильно зависеть от варибельности параметров производства и свойств исходных/сырьевых материалов, используемых в производстве, а также в связи с неизбежной варибельностью самих биологических систем-производителей для выявления и учета такой производственной варибельности требуется оценка множества серий как разрабатываемого биоаналога, так и референтного препарата [47].
3. Доклинические исследования на животных могут не требоваться в связи с низкой аналитической чувствительностью таких экспериментов (т. е. в связи с неспособностью выявлять различия там, где они существуют и значимы) с точки зрения выявления различий и оценки их клинической значимости, поэтому предпочтительно следует отдавать масштабному изучению функциональных характеристик в условиях *in vitro* [48].
4. В рамках клинического этапа разработки — с точки зрения ценности для выявления различий и оценки их значимости для пациентов — опорную роль играют исследования клинической фармакологии, направленные на сравнение фармакокинетических и фармакодинамических свойств и фармакокинетическо-фармакодинамических зависимостей двух биопрепаратов [33, 49]. Клинические исследования для оценки конечных точек эффективности и безопасности (III фазы), будучи малочувствительными для обнаружения и оценки значимости небольших структурных различий, могут — при определенных условиях — быть отложены на пострегистрационный период. Более того, для некоторых категорий биопрепаратов уже сейчас допускается вообще не предоставлять данные III фазы при соблюдении критериев биоаналогичности на предыдущих этапах разработки [50].
5. Иммуногенность, наряду с фармакокинетикой (ФК) и фармакодинамикой (ФД), является интегральным свойством, позволяющим оценить и сравнить структурные различия между двумя биопрепаратами. Накопленный опыт применения биоаналогов свидетельствует, что иммуногенность не является проблемой в случае надлежащим образом выполненного отбора на предыдущих стадиях, поэтому окончательное подтверждение сопоставимой иммуногенности также может быть оставлено на пострегистрационную фазу [51], либо клиническое сравнение иммуногенности может вовсе не требоваться, как в случае биоаналогичных инсулинов [52].
6. Важность оценки всей совокупности доказательств (totality of evidence) в пользу биоаналогичности и против нее, что подразумевает признание биоаналогичности не по результатам отдельного подтверждения безопасности и эффективности исключительно

на конечном этапе разработки (т. е. без существенного учета результатов предыдущих шагов), а учет всех результатов на всех этапах разработки для принятия решения о выводе на рынок.

Принимая во внимание такое углубленное понимание как отраслью, так и регуляторами, программы разработки многих биоаналогов претерпели соответствующие изменения с целью оптимизации прилагаемых усилий и фокусирования на наиболее информативных методах оценки биоаналогичности. Примерами изменения подходов являются программы разработки биоаналогов, недавно одобренных в Евросоюзе или США. В частности, сократились программы клинической разработки, как правило, за счет исследований III фазы. Часто стало достоянием проведения одного исследования III фазы, при этом решающими стали исследования клинической фармакологии, перешедшие в категорию опорных для принятия решений о выводе на рынок [33]. Ярким примером разработки, где исследования сравнительной ФК и ФД являются опорными, служат препараты инсулина и его аналогов. Для этой группы лекарственных препаратов определяющими являются так называемые клэмп-исследования, а исследования III фазы играют второстепенную роль и могут быть отложены на пострегистрационный этап [48, 53, 54, 55] или не проводиться вовсе [50]. Опорными ФК/ФД-исследования являются и для других белковых препаратов, включая моноклональные антитела [56].

В Евросоюзе на сегодняшний день уже есть примеры, когда биоаналоги регистрировались без получения результатов исследований III фазы, опираясь только на данные, полученные от здоровых добровольцев в исследованиях I фазы (пэгфилграстим) [57, 58] или с отложенной на пострегистрационный период III фазой (ритуксимаб) [59]. Данное обстоятельство демонстрирует, что задачей разработки биоаналога является максимально точное (но полностью не достижимое) воспроизведение химической структуры и биологических характеристик оригинального препарата, при этом такое подтверждение можно получить и без непосредственного сопоставления безопасности и эффективности двух лекарственных препаратов в клинических исследованиях III фазы. Таким образом, нередко происходит компрессия III фазы за счет уменьшения числа соответствующих исследований и объединения их с клиническими исследованиями I фазы. Тем самым можно утверждать, что для подтверждения эквивалентности критичным для биоаналогов является сравнение более механистических клинических параметров (ФК, ФД и иммуногенность), чем твердых конечных точек безопасности и эффективности, сравнение которых может и не выявить несопоставимости даже тогда, когда она имеет место, например за счет множества искажающих факторов, характерных для исследований на пациентах. В этом ключе прослеживается схожесть с воспроизведенными лекарственными препаратами, для которых первостепенное значение имеет сравнение биодоступностей, а не самих клинических профилей.

Обращает также внимание изменение отношения к доклиническим исследованиям на животных. Исследования на животных могут позволить получить данные для сравнения поведения оригинального препарата и биоаналога в условиях *in vivo*, если существуют подходящие

модели и только если эти данные могут позволить получить информацию, которую невозможно было бы сгенерировать на предыдущих этапах, чтобы уменьшить или устранить остающуюся неопределенность относительно биоаналогичности. Однако современные аналитические технологии успешно справляются с выявлением таких различий, делая исследования на животных во многих случаях избыточными. В целом ЕМА считает, что в случае высокой сопоставимости характеристик по результатам физико-химических и функциональных испытаний проводить доклинические исследования на животных не требуется [56]. Более того, агентство не рекомендует проводить их также ввиду их низкой чувствительности, недостаточной статистической мощности, особенно в случае необходимости использования нечеловекообразных приматов, и необходимости следования принципам 3R [53, 60].

### ЭКСТРАПОЛЯЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

В связи с избыточностью во многих случаях клинических исследований III фазы для подтверждения безопасности и эффективности биоаналога при каждом терапевтическом показании оригинального биопрепарата возникла необходимость в экстраполяции терапевтических показаний. При этом терапевтическое показание есть совокупность лечимого заболевания или патологического состояния, целевой популяции пациентов и условий применения (пути введения, дозы и режима дозирования).

С самого начала внедрения концепции биоаналогичности возник вопрос: насколько оправдано признавать биоаналогичность сразу для всего терапевтического профиля референтного биопрепарата, если исследования клинической сопоставимости проведены не по всем показаниям или не для всех популяций пациентов [11, 7]. Например, ритуксимаб может применяться при воспалительных/ревматологических (ревматоидный артрит и гранулематоз с полиангиитом) и онкологических заболеваниях (фолликулярная лимфома, хронический лимфобластный лейкоз), у взрослых и детей и т. д. Аналогично инсулин может применяться при сахарном диабете как 1-го, так и 2-го типов (которые являются разными заболеваниями с точки зрения этиологии и — во многом — патогенеза) как у взрослых, так и у детей.

Биоаналогичность подразумевает доказательство близости двух биологических препаратов в такой степени, что они не приводят к клинически значимым различиям при применении в однородных клинических условиях, т. е. при совпадении целевых популяций пациентов, показаний, режимов дозирования и соответствующих ограничений по применению [13]. Поскольку реализация механизма действия происходит благодаря уникальному взаимодействию рецептора в организме со специфичным лигандом, являющимся действующим веществом биопрепарата, вполне разумно предполагать, что взаимодействие одного и того же лиганда с одним и тем же рецептором должно приводить к одному и тому же результату независимо от нижестоящих сигнальных процессов в основе патогенеза заболевания [61].

Если биопрепарат подтвердил свою структурную и функциональную сопоставимость с другим биопрепаратом, т. е. является биоаналогом референта, то он должен сопоставимым образом взаимодействовать с рецептором-мишенью, вызывая такие же нижестоящие процессы передачи информации, либо, если является антагонистом рецептора, блокировать их. Кроме того, структурная сопоставимость участков также будет обеспечивать сопоставимость иммунного ответа (в том числе за счет эквивалентной коллоидной стабильности белковых препаратов в растворе и крови). В этом ключе при разработке биоаналога важно определить все значимые участки и домены биопрепарата и проследить их структурную сопоставимость и отсутствие функциональных различий, опосредуемых такими участками или доменами [62].

Проблем с экстраполяцией, как правило, не возникает, если в основе патогенеза группы заболеваний, являющихся терапевтическими показаниями референтного препарата, есть общее звено, на которое влияет биопрепарат. Например, в случае инфликсимаба или адалимумаба противовоспалительный эффект реализуется за счет блокирования фактора некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ), циркулирующего в крови. Этот патогенетический механизм важен для таких заболеваний, как ревматоидный артрит, аксиальные спондилоартриты, псориазический артрит, язвенный колит, болезнь Крона, включая педиатрическую форму, ювенильный ревматоидный артрит и т. д. [63]. Таким образом, если биоаналогичность доказывается в отношении одного заболевания, то есть все научные основания предполагать, что биоаналог и референтный препарат будут сопоставимы и в отношении других заболеваний, в которых задействован тот же патогенетический путь. Это предположение справедливо распространить также на любые популяции, т. е. взрослых и детей, или формируемые по какому-либо другому признаку, при условии того, что отсутствуют молекулярные различия между мишенями. Т. е. в данном случае ФНО $\alpha$  у взрослых и детей — это одна и та же молекулярная сущность, не имеющая возрастных молекулярных вариантов, поэтому биоаналог достаточно оценить на одной подходящей популяции пациентов.

Аналогична ситуация в случае инсулинов: несмотря на то что сахарный диабет 1-го типа и сахарный диабет 2-го типа — разные нозологические категории, в патогенезе обоих имеет место дефицит инсулина (абсолютный или функциональный), поэтому его устранение с помощью соответствующего лиганда (инсулина или аналога инсулина) приводит к терапевтическому эффекту. Поскольку оригинальный инсулин опосредует свою эффективность при обеих формах одинаковым образом, т. е. за счет одинаковых с термодинамической точки зрения молекулярных взаимодействий с одним и тем же рецептором, то нет оснований считать, что биоаналог, коль скоро он в полной мере подтвердил свою структурную и функциональную сопоставимость с референтным инсулином, будет неодинаково действовать при разных формах сахарного диабета [48]. Аналогично, поскольку инсулиновый рецептор не имеет возрастных вариантов, то закономерно ожидать, что биоаналог будет иметь сопоставимый с референтным инсулином клинический профиль с точки зрения безопасности и эффективности в разных возрастных группах [48].

Пожалуй, единственным примером, когда биопрепарат, в отношении которого на сегодняшний день разрабатываются биоаналоги, имел бы несколько различающиеся патогенетические пути, на которые он влияет, оказывая свое терапевтическое действие, является ритуксимаб. Считается, что блокада CD20 на поверхности В-лимфоцитов при лейкозах и лимфомах и при ревматических заболеваниях может различаться с функциональной точки зрения, в результате чего подтверждение биоаналогичности, например, при фолликулярной лимфоме еще не значит, что она автоматически подразумевается в отношении ревматоидного артрита [62]. Однако накопленный на сегодняшний день опыт оценки биоаналогичных ритуксимабов свидетельствует, что надлежащее подтверждение биоаналогичности на структурном и функциональном уровнях гарантирует отсутствие различий даже в случае потенциальных различий в патогенезе терапевтических показаний оригинального ритуксимаба [59, 64, 65, 66].

Таким образом, полученные на сегодняшний день данные свидетельствуют о неоправданности опасений в отношении отличающейся эффективности и безопасности биоаналогов по сравнению с референтными биопрепаратами по тем показаниям, для которых не были проведены сравнительные клинические исследования, если разработка соответствовала современным научным принципам. Более того, накопленный в Евросоюзе и США опыт их пострегистрационного применения также не подтверждает потенциальных опасений в этом отношении. Следовательно, можно заключить, что доказательство биоаналогичности, если выполнено в соответствии с вышеописанным, носит универсальный характер и позволяет экстраполировать профиль безопасности и эффективности на все терапевтические показания и подгруппы пациентов, включая детей.

### ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬ БИОПРЕПАРАТОВ

Говоря о биоаналогах, нельзя не затронуть тему взаимозаменяемости. Воспроизведенные лекарственные препараты (генерики), как правило, автоматически признаются взаимозаменяемыми соответствующему референтному препарату, коль скоро их биоэквивалентность подтверждена с использованием надлежащих научных методов (которые могут включать или не включать клинические исследования на людях) [67]. В случае же биоаналогов, действующее вещество которых по определению является версией действующего вещества соответствующего референтного биопрепарата, признание взаимозаменяемости на сегодняшний день является более сложным вопросом. Среди причин можно выделить следующие.

1. Отличия в трактовке термина «взаимозаменяемость»: в отличие от понятия биоаналогичности, являющегося научным и поэтому универсальным и общепризнанным, взаимозаменяемость, помимо научной, может предполагать и экономическую интерпретацию в зависимости от юрисдикции.
2. Поскольку установление биоаналогичности допускает некоторую степень несопоставимости, в некоторых случаях установление взаимозаменяемости

может потребовать дополнительной оценки лечащего врача.

3. Возможно влияние не столько научных, сколько экономических мотивов на регуляторные подходы к подтверждению взаимозаменяемости.

Сегодня, например в США, подтверждение взаимозаменяемости требует самостоятельного комплекса исследований и отдельной программы разработки, которая, по крайней мере на первых порах, будет научно подтверждать взаимозаменяемость на уровне *каждого пациента*. Этот подход некоторыми воспринимается как избыточный и направленный на защиту интересов разработчиков инновационных биопрепаратов. С другой стороны, ЕМА оценивает биоаналогичность, фактически считая, что два биопрепарата являются взаимозаменяемыми (терапевтически эквивалентными) с научной точки зрения и без дополнительной оценки чередования применения оригинального препарата и его биоаналога в рамках клинических исследований. Вопросы взаимозаменяемости официально возложены на национальные уполномоченные органы государств — членов ЕС, многие из которых, однако, не обладают достаточными ресурсами для принятия научно обоснованных решений [13]. Таким образом, пока в вопросе взаимозаменяемости биоаналогов пока не поставлена, а страны пока в индивидуальном порядке решают, на каких условиях признавать взаимозаменяемость биопрепаратов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биоаналоги — это биологические лекарственные препараты, содержащие версию действующего вещества оригинального биопрепарата, однако имеющие эквивалентный профиль безопасности и эффективности с последним. Они разрабатываются по сокращенной программе, что позволяет продавать их по меньшей цене, тем самым экономия бюджета здравоохранения. Чтобы сохранить профиль безопасности и эффективности оригинального биопрепарата, разработка должна осуществляться поэтапно, при этом наибольшее значение придается структурным и функциональным испытаниям, а также исследованиям клинической фармакологии, которые позволяют выявить любые имеющиеся молекулярные различия между двумя препаратами и оценить их клиническую значимость. Правильно выполненная программа разработки позволяет получить биоаналог, сопоставимый по клиническому профилю с оригинальным биопрепаратом.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов.** Авторы работают в консалтинговом агентстве и консультируют отечественные и зарубежные фармацевтические компании, в том числе разработчиков оригинальных биопрепаратов и биоаналогов, по вопросам разработки и регистрации лекарственных препаратов в России и ЕАЭС.

**Участие авторов.** Ниязов Р.Р., Драницына М.А. — составление плана статьи; Ниязов Р.Р. — написание текста статьи; Ниязов Р.Р., Драницына М.А. — подготовка иллюстративного материала и таблицы; Васильев А.Н., Гавришина Е.В. — редактирование текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs — Humulin R. *Official website of the U.S. Food and Drug Administration*. [Internet]. 1982 October 28. [cited: 2020 May 3]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=018780>
2. Beals JM, et al. *Insulin*. D.J.A. In: Crommelin, et al. *Pharmaceutical Biotechnology: Fundamentals and Applications*. New York, USA: Springer Science+Business Media; 2013.
3. Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures — Human (CMDh). CMDh Questions & Answers on Biologicals, CMDh/269/2012, Rev. 2. *Heads of Medicines Agencies (HMA)*. [Internet]. 2020 February. [cited: 2020 June 6]. Available from: [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMDh\\_h\\_/Questions\\_Answers/CMDh\\_269\\_2012\\_Rev\\_2\\_2020\\_02\\_clean\\_Q\\_A\\_on\\_biologicals.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMDh_h_/Questions_Answers/CMDh_269_2012_Rev_2_2020_02_clean_Q_A_on_biologicals.pdf)
4. Dübel S. *Handbook of Therapeutic Antibodies: Technologies, Emerging Developments and Approved Therapeutics*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag; 2010.
5. Geigert J. *Biopharmaceuticals Are Not Chemical Drugs*. In: *The Challenge of CMC Regulatory Compliance for Biopharmaceuticals, 2nd edition*. Carlsbad, CA: Springer International Publishing; 2013.
6. Geigert J. *Demonstrating Product Comparability After Process Changes*. In: *The Challenge of CMC Regulatory Compliance for Biopharmaceuticals, 3rd ed*. Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland AG; 2019.
7. U.S. Food and Drug Administration. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product; Guidance for Industry. *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration*. [Internet]. 2015 April 28. [cited: 2020 May 29]. Available from: <https://www.fda.gov/media/82647/download>.
8. Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product, Guidance for Industry. *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration*. [Internet]. 2019 May 10. [cited: 2020 June 5]. Available from: <https://www.fda.gov/media/124907/download>
9. Evans DB, Hsu J, Boerma T. Universal health coverage and universal access. *Bull World Health Organ*. 2013;91(8):546-546A. doi: <https://doi.org/10.2471/BLT.13.125450>
10. Health Canada. Guidance Document: Information and Submission Requirements for Biosimilar Biologic Drugs. *Official website of the Government of Canada*. [Internet]. 2016 November 14. [cited: 2020 June 6]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/applications-submissions/guidance-documents/information-submission-requirements-biosimilar-biologic-drugs-1.html>
11. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005). *Official Website of European Medicines Agency*. [Internet]. 2006 February 22. [cited: 2020 May 29]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active\\_en-1.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-1.pdf)
12. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic Products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series No. 977, 2009. *Official website of the World Health Organisation*. [Internet]. 2013. [cited: 2020 May 31]. Available from: [https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological\\_therapeutics/TRS\\_977\\_Annex\\_2.pdf?ua=1](https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/TRS_977_Annex_2.pdf?ua=1)
13. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (Rev.1). *Official Website of European Medicines Agency*. [Internet]. 2014 October 23. [cited: 2020 May 31]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf)
14. U.S. Congress. U.S. Code, Title 42, Section 262. Regulation of biological products. *Legal Information Institute, Cornell Law School*. [Internet]. 2010 March 23. [cited: 2020 June 6]. Available from: <https://www.law.cornell.edu/uscode/text/42/262>
15. Frazier KC. Affording Medicines for Today's Patients and Sustaining Innovation for Tomorrow. *JAMA*. 2020;323(9):831. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0167>
16. Association for Accessible Medicines. 2019 Generic Drug & Biosimilars Access & Savings in the U.S. Report: The Case for Competition. *Official website of the Association for Accessible Medicines*. [Internet]. 2019. [cited: 2020 May 10]. Available from: <https://accessiblemeds.org/sites/default/files/2019-09/AAM-2019-Generic-Biosimilars-Access-and-Savings-US-Report-WEB.pdf>
17. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs — Summary review for Zarxio, BLA 125553. *Official website of the U.S. Food and Drug Administration*. [Internet]. U.S. Food and Drug Administration, 2015 March 6. [cited: 2020 May 10]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=125553>
18. Medicines for Europe. Infographic: Key Figures on Generic Medicines. *Official website of the Medicines for Europe*. [Internet]. Medicines for Europe, 2006 February 22. [cited: 2020 May 10]. Available from: <https://www.medicinesforeurope.com/generic-medicines/whats-new/?t=infographics>
19. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence (Rev.1). *Official Website of European Medicines Agency*. [Internet]. 2010 January 20. [cited: 2020 June 5]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf)
20. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability; WHO Technical Report Series. *Official website of the World Health Organisation*. [Internet]. 2017 June. [cited: 2020 June 5]. Available from: [http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/who\\_trs1003\\_annex6.pdf](http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/who_trs1003_annex6.pdf)
21. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (E10). *Official Website of the ICH*. [Internet]. 2000 July 20. [cited: 2020 May 27]. Available from: [https://database.ich.org/sites/default/files/E10\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E10_Guideline.pdf)
22. European Parliament, Council. Recital 6 of Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001. *EUR-Lex*. [Internet]. 2009 August 7. [cited: 2020 June 6]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1591199062581&uri=CELEX:32001L0020>
23. Aranha H. Disposable systems, one more manufacturing option. *BioProcess Int*. 2004;10:6-16.
24. European Medicines Agency. EMA Regulatory Science to 2025: Strategic reflection (draft). *Official website of European Medicines Agency*. [Internet]. 2019. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf)
25. Cook D, Brown D, Alexander R, et al. Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: a five-dimensional framework. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(6):419-431. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd4309>
26. Morgan P, Brown DG, Lennard S, et al. Impact of a five-dimensional framework on R&D productivity at AstraZeneca. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(3):167-181. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.244>
27. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). General Considerations for Clinical Trials, E8. *Official Website of the ICH*. [Internet]. 1997 July 17. [cited: 2020 June 8]. Available from: [https://database.ich.org/sites/default/files/E8\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E8_Guideline.pdf)
28. European Parliament, Council. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. *EUR-Lex*. [Internet]. 2019 July 26. [cited: 2020 June 6]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1591447794819&uri=CELEX:02001L0083-20190726>
29. Hughes J, Rees S, Kalindjian S, Philpott K. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol*. 2011;162(6):1239-1249. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x>
30. European Medicines Agency. Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, Revision 1. *Official Website of European Medicines Agency*. [Internet]. 2014 December 18. [cited: 2020 June 8]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active\\_en-2.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf)
31. Visser J, Feuerstein I, Stangler T, et al. Physicochemical and Functional Comparability Between the Proposed Biosimilar Rituximab GP2013 and Originator Rituximab. *BioDrugs*. 2013;27(5):495-507. doi: <https://doi.org/10.1007/s40259-013-0036-3>

32. Dougherty MK, Zineh I, Christl L. Perspectives on the Current State of the Biosimilar Regulatory Pathway in the United States. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(1):36-38. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.909>
33. U.S. Food and Drug Administration. Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product: Guidance Document. *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration.* [Internet]. 2016 December 29. [cited: 2020 May 20]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-pharmacology-data-support-demonstration-biosimilarity-reference-product>
34. Ghezlou M, Mokhtari F, Kalbasi A, et al. Aggregate Forms of Recombinant Human Erythropoietin With Different Charge Profile Substantially Impact Biological Activities. *J Pharm Sci.* 2020;109(1):277-283. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.05.036>
35. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). *Official Website of European Medicines Agency.* [Internet]. 2014 May 22. [cited: 2020 May 29]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-0.pdf)
36. U.S. Food and Drug Administration. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a Reference Product, Guidance for Industry. *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration.* [Internet]. 2015 April 30. [cited: 2020 June 5]. Available from: <https://www.fda.gov/media/135612/download>
37. European Parliament, Council. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. *EUR-Lex.* [Internet]. 2004 March 31. [cited: 2020 June 9]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:32004L0027>
38. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products — First version. *Official Website of European Medicines Agency.* [Internet]. 2005 October 30. [cited: 2020 June 9]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-first-version_en.pdf)
39. Omnitrope: European Public Assessment Report — Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency.* [Internet]. 2006 April 25. [cited: 2020 May 18]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/omnitrope-epar-scientific-discussion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/omnitrope-epar-scientific-discussion_en.pdf)
40. Zarsio: European Public Assessment Report — Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency.* [Internet]. 2009 February 16. [cited: 2020 May 18]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zarsio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zarsio-epar-public-assessment-report_en.pdf)
41. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: Approval Package for Zarxio (filgrastim-sndz) — Chemistry Review(s). *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration.* [Internet]. 2015 March 6. [cited: 2020 May 18]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/125553Orig1s000ChemR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125553Orig1s000ChemR.pdf)
42. Drugs@FDA: Approval Package for Zarxio (filgrastim-sndz) — Pharmacology Review(s). *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration.* [Internet]. 2015 March 6. [cited: 2020 May 18]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/125553Orig1s000PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125553Orig1s000PharmR.pdf)
43. Drugs@FDA: Approval Package for Zarxio (filgrastim-sndz) — Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s). *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration.* [Internet]. 2015 March 6. [cited: 2020 May 18]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/125553Orig1s000ClinPharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125553Orig1s000ClinPharmR.pdf)
44. European Medicines Agency. Inflectra : European Public Assessment Report — Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency.* [Internet]. 2013 October 4. [cited: 2020 May 18]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inflectra-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inflectra-epar-public-assessment-report_en.pdf)
45. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: Approval Package for Inflectra (infliximab-dyyb) — Chemistry Review(s). *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration.* [Internet]. 2016 April 5. [cited: 2020 May 18]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2016/125544Orig1s000ChemR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/125544Orig1s000ChemR.pdf)
46. Cilia M, Ruiz S, Richardson P, et al. Quality Issues Identified During the Evaluation of Biosimilars by the European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use. *AAPS PharmSciTech.* 2018;19(2):489-511. doi: <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0892-0>
47. Mielke J, Innerbichler F, Schiestl M, et al. The Assessment of Quality Attributes for Biosimilars: a Statistical Perspective on Current Practice and a Proposal. *AAPS J.* 2019;21(1):7. doi: <https://doi.org/10.1208/s12248-018-0275-9>
48. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues — Revision 1. *Official Website of European Medicines Agency.* [Internet]. 2015 February 26. [cited: 2020 May 20]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en-0.pdf)
49. Li J, Florian J, Campbell E, et al. Advancing Biosimilar Development Using Pharmacodynamic Biomarkers in Clinical Pharmacology Studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(1):40-42. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.1653>
50. European Medicines Agency. Draft guideline on similar biological medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (rG-CSF) — Revision 1. *Official website of European Medicines Agency.* [Internet]. 2018 August 15. [cited: 2020 July 19]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-recombinant-granulocyte-colony\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-recombinant-granulocyte-colony_en.pdf)
51. Barbier L, Ebbers HC, Declerck P, et al. The Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Switching Between Reference Biopharmaceuticals and Biosimilars: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(4):734-755. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.1836>
52. U.S. Food and Drug Administration. Clinical Immunogenicity Considerations for Biosimilar and Interchangeable Insulin Products; Guidance for Industry. *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration.* [Internet]. 2019 November 25. [cited: 2020 June 9]. Available from: <https://www.fda.gov/media/133014/download>
53. European Medicines Agency. Semglee: European Public Assessment Report — Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency.* [Internet]. 2018 June 4. [cited: 2020 May 20]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/semglee-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/semglee-epar-public-assessment-report_en.pdf)
54. Insulin lispro Sanofi: European Public Assessment Report — Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency.* [Internet]. 2017 May 18. [cited: 2020 May 20]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/insulin-lispro-sanofi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/insulin-lispro-sanofi-epar-public-assessment-report_en.pdf)
55. Майоров А.Ю., Федотов И.А., Драй Р.В., и др. Результаты оценки биоподобия препаратов РинЛиз® (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и Хумалог® («Лилли Франс», Франция) с использованием метода гиперинсулинемического эугликемического клэмпа на здоровых добровольцах // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* — 2020. — Т. 9. — №2. — С. 124-131. [Mayorov AY, Fedotov IA, Drai RV, et al. Results of the Estimation of Biosimilarity of RinLiz® (LLC «GEROPHARM», Russia) and Humalog® (Lilly France, France) Using the Method of the Hyperinsulinemic Eulglycemic Clamp on Healthy Voluntary. *Drug development & registration.* 2020;9(2):124-131. (In Russ.]. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-2-124-131>
56. European Medicines Agency. Idacio : European Public Assessment Report — Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency.* [Internet]. 2019 April 17. [cited: 2020 May 20]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/idacio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/idacio-epar-public-assessment-report_en.pdf)
57. Cegfla (previously Pegfilgrastim Mundipharma) : European Public Assessment Report — Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency.* [Internet]. 2020 February 12. [cited: 2020 May 20]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pegfilgrastim-mundipharma-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pegfilgrastim-mundipharma-epar-public-assessment-report_en.pdf)
58. Udenyc: European Public Assessment Report — Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency.* [Internet]. 2018 October 23. [cited: 2020 May 20]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/udenyc-epar-public-assessment-report\\_.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/udenyc-epar-public-assessment-report_.pdf)

59. Ritemvia: European Public Assessment Report — Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency*. [Internet]. 2017 August 15. [cited: 2020 May 21]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ritemvia-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ritemvia-epar-public-assessment-report_en.pdf)
60. Kanjinti: European Public Assessment Report — Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency*. [Internet]. 2018 May 30. [cited: 2020 May 20]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kanjinti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kanjinti-epar-public-assessment-report_en.pdf)
61. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood*. 2014;124(22):3191-3196. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-583617>
62. Arnold JN, Wormald MR, Sim RB, et al. The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:21-50. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141702>
63. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood*. 2012;119(3):651-665. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-325225>
64. European Medicines Agency. Ruxience: European Public Assessment Report — Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency*. [Internet]. 2020 April 7. [cited: 2020 May 20]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ruxience-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ruxience-epar-public-assessment-report_en.pdf)
65. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: Approval Package for TRUXIMA (rituximab-abbs). *Official Website of the U.S. Food and Drug Administration*. [Internet]. 2018 November 28. [cited: 2020 May 23]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/761088Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761088Orig1s000TOC.cfm)
66. European Medicines Agency. Riximyo: European Public Assessment Report — Scientific Discussion. *Official Website of European Medicines Agency*. [Internet]. 2017 April 21. [cited: 2020 May 23]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/riximyo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/riximyo-epar-public-assessment-report_en.pdf)
67. Миронов А.Н., Васильев А.Н., Гавришина Е.В., Ниязов Р.Р. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов: зарубежный опыт, препятствия и условия становления концепции в России, роль научной экспертизы // *Ремедиум*. — 2013. — №10. — С. 8-19. [Mironov AN, Vasiliev AN, Gavrishina EV, Niyazov RR. Vzaimozamenyaemost' lekarstvennykh preparatov: zarubezhnyi opyt, prepyatstviya i usloviya stanovleniya kontseptsii v Rossii, rol' nauchnoi ekspertizy. *Remedium*. 2013;10:8-19. (In Russ.)].

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Ниязов Равиль Рашидович**, к.м.н. [**Ravil R. Niyazov**, MD, PhD]; адрес: Россия, 123557, Москва, Пресненский вал, 14, с. 1 [14/1 Presnenskiy val street, 123557, Mocsow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0140-7470>; eLibrary SPIN: 8413-0907; e-mail: [niyazov@csa.expert](mailto:niyazov@csa.expert)

**Драницына Маргарита Александровна** [Margarita A. Dranitsyna]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2718-2751>; eLibrary SPIN: 8338-3685; e-mail: [dranitsyna@csa.expert](mailto:dranitsyna@csa.expert)

**Васильев Андрей Никифорович**, д.б.н. [Andrey N. Vasiliev, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7814-9241>; eLibrary SPIN: 5046-7810; e-mail: [vasilev@csa.expert](mailto:vasilev@csa.expert)

**Гавришина Елена Валериевна**, к.м.н. [Elena V. Gavrishina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5339-0618>; eLibrary SPIN: 4445-4185; e-mail: [gavrishina@csa.expert](mailto:gavrishina@csa.expert)

### ЦИТИРОВАТЬ:

Ниязов Р.Р., Драницына М.А., Васильев А.Н., Гавришина Е.В. Биомиметики: разработка и изучение с помощью современных биотехнологий // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №6. — С. 548-560. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12576>

### TO CITE THIS ARTICLE:

Niyazov RR, Dranitsyna MA, Vasiliev AN, Gavrishina EV. Biosimilars: development and investigation using achievements in modern biotechnology. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(6):548-560. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12576>