

Питання безпеки біосимілярів аналогів інсулінів: факти та побоювання

І.Ю. Головач

Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС

Резюме. Технічний прогрес у царині біології та медицини радикально змінив прогноз численних тяжких захворювань і долю пацієнтів, що пов'язано з розробкою та клінічним застосуванням біофармацевтичних препаратів. Сьогодні в цілої низки біологічних агентів закінчується термін молекулярного патенту, що стало ключовим чинником розробки так званих біосимілярів, які є відтвореними версіями оригінальних біотехнологічних засобів. З огляду на те, що біосинтетичні препарати, що з'являються як біосимілярна заміна, можуть, хоч і незначно, відрізнитися у виробничому процесі (варіації в імуногенності, безпеці та/або ефективності), чітке розуміння клінічних і регуляторних аспектів оригінальних препаратів і біологічних аналогів має надважливе значення. За прогнозами статистиків, частка біосимілярів в об'ємі біофармацевтичного ринку постійно зростатиме і до 2020 р. може досягти 40%, що в грошовому еквіваленті складатиме понад 100 млрд доларів. Серед основних чинників розвитку ринку біосимілярів називають помірну ціну порівняно з такою оригінальних продуктів, широку сферу застосування, збільшення зацікавленості в них держави. У статті наведено дані щодо відмінностей оригінального препарату, генеричного та біосиміляру. Також представлено регуляторну базу реєстрації біосимілярів в Україні, гармонізовану наразі з європейським законодавством. Загалом введення біосимілярів у медичну практику дозволить істотно знизити витрати охорони здоров'я та, відповідно, вартість цих ліків для населення. Натомість особливості будови, синтезу та виробництва біофармацевтичних лікарських засобів вимагають ретельного підходу до оцінки їх якості, ефективності та безпеки.

Ключові слова: біологічні агенти, референтні препарати, біосиміляри, біоеквівалентність.

Вісімдесяти роками у світовій клінічній практиці з'явилися біологічні лікарські засоби, що отримали широке застосування в терапії тяжких захворювань: інсуліни, еритропоетин, чинники зсідання крові, гормон росту, гранулоцитарний колонієстимулюючий чинник, низькомолекулярні гепарини тощо. Усі ці пре-

парати, без яких неможливо уявити сучасну медицину, належать до генерації біофармацевтиків, тобто лікарських засобів, створених за допомогою біотехнологій [10]. Із дев'яностих років ХХ ст. до сьогодні фармацевтичні біотехнології переживають період бурхливого розвитку, і наразі саме з біофармацевтичними лікарськими препаратами пов'язують прогрес медицини. Широке застосування біологічних агентів значно поліпшило віддалені результа-

* Адреса для листування (Correspondence): Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, вул. Академіка Заболотного, буд. 21, м. Київ, 03680, Україна.
E-mail: zdovado@ukr.net

© І.Ю. Головач

Огляди

ти та ефективність лікування пацієнтів. Технічний прогрес у царині біології та медицини радикально змінив прогноз численних тяжких захворювань і долю пацієнтів [13, 15]. Саме на біотехнологічні препарати зараз покладають основні надії як на засоби боротьби з найнебезпечнішими неінфекційними захворюваннями сучасності (рак, розсіяний склероз, хвороба Альцгеймера, хвороби накопичення тощо) [2].

Проте в деяких з оригінальних молекул закінчується термін патенту, у зв'язку з чим з'являються нові препарати, створені з метою замінити референтний продукт [16]. Закінчення терміну патентного захисту на численні оригінальні біопрепарати стало ключовим чинником розробки так званих біосимілярів, які є відтвореними версіями оригінальних біотехнологічних засобів [4]. За прогнозами статистиків, частка біосимілярів в об'ємі біофармацевтичного ринку постійно зростатиме до 2020 р. і може досягти 40%, що в грошовому еквіваленті складатиме понад 100 млрд доларів [24].

Наразі можна виділити дві умовні групи біологічних агентів: оригінальні (референтні) та біосимілярні (біоподібні) препарати [23]. На відміну від генериків, які є точною копією маломолекулярного лікарського препарату, синтезованих хімічним шляхом, зі структурною та терапевтичною ідентичністю референтному продукту, біосиміляри (biosimilars) — це схвалена нова версія біологічних агентів, яка реєструється після закінчення терміну дії патенту [28]. Термін «біосиміляр» походить від англ. biological drug — біологічний препарат і similar — схожий. Вперше термін «біосиміляри» з'явився 2003 року в директиві Європейського союзу, де підкреслювалася важливість відмінностей біосимілярів від генериків [14]. Відповідно до визначення Європейської агенції з лікарських препаратів, біотехнологічний лікарський засіб — це лікарський засіб, відтворений шляхом біотехнологічних процесів із використанням таких технологій: рекомбінантної ДНК, контрольованої експресії генів, моноклональних антитіл [5]. Біосиміляр або «подібний біологічний лікарський продукт» («similar biological medicinal product») — це відтворений за допомогою біотехнологій лікарський засіб, схожий з оригінальним біотехнологічним лі-

карським засобом і представлений на реєстрацію після закінчення терміну дії патенту оригінального лікарського засобу [6, 8].

Щодо генериків слід зазначити, що за належної якості діючої субстанції, допоміжних речовин і технології виробництва він може бути практично ідентичним оригіналу. Підтвердження біоеквівалентності (схожості фармакокінетичних параметрів оригінального та генеричного препаратів) є достатньою підставою для визнання можливості взаємозаміни препаратів. Відносно біосимілярів ситуація є принципово іншою. Оскільки їх виробництво пов'язано з участю біологічних об'єктів, що мають значну індивідуальність і мінливість, біосиміляри ніколи не можуть бути ідентичними референтному препарату — вони можуть бути лише подібними до нього [6, 9].

Біосиміляри схожі на оригінальні біологічні препарати за такими характеристиками:

- однакова молекула (набір амінокислот, молекулярна маса);
- однакове походження (біотехнологічний процес).

Біосиміляри відрізняються від референтних препаратів таким:

- різні штами живих клітин;
- різні поживні середовища;
- різні технологічні цикли виробництва;
- різні способи очищення «діючої» молекули від компонентів цитоплазми клітини, що виробляє біотехнологічний лікарський препарат [1].

Отже, термінологічно поняття генериків та біосимілярів є чітко розмежованими, це принципово різні класи препаратів через кардинальні відмінності, що існують між звичайними синтетичними та біотехнологічними препаратами. Ці відмінності узагальнено в **табл.**

Біологічні агенти є вельми складними молекулами не лише тому, що поліпептидні ланцюги білків мають бути представленими у вигляді правильної тривимірної структури, яка визначає біологічні функції, а не тільки в послідовності складових амінокислот, але також й тому, що вони часто вимагають додаткових структурних особливостей [15]. Біологічні лікарські засоби отримують із живих клітин або організмів, тому вони складаються з відносно великих і дуже складних молекулярних субстанцій, які складно цілком охарактеризувати

Таблиця. Головні відмінності генериків і біосимілярів

	Генерик	Біосиміляр
Характеристика	Порівняно невеликі молекули. Мають чітко встановлену хімічну будову. Стабільні. Структурно-функціональні взаємини чітко визначено.	Великі та складні молекули. Крім первинної, мають вторинну, складну просторову третинну та четвертинну структуру. Нестабільні. Структурно-функціональні взаємини не визначено.
Виробництво	Хімічний синтез. Відновлювані. Містять ідентичну референтному оригінальному препарату активну діючу речовину.	Виробляються за допомогою біотехнологій із використанням живих клітин. Через неможливість чіткого відтворення біосиміляри не можуть бути точною копією оригінального препарату.
Профіль необхідних досліджень	Досить досліджень біоеквівалентності, тобто однаковий фармакокінетичний профіль із таким референтного оригінального препарату.	Необхідно проведення повного циклу передклінічних і клінічних досліджень — перевірки на відповідність референтному оригінальному препарату за ефективністю та безпечністю терапії.
Реєстрація	Застосовується спрощена процедура реєстрації.	Повна процедура реєстрації контролюється EMA (European Medicine Agency) та BLA (Biologic Licensing Application).
Заміщення	Взаємозамінні без шкоди для ефективності лікування та здоров'я пацієнта.	Необхідний чіткий контроль призначення біосимілярів. «Автоматичну» заміну заборонено.

за допомогою доступних сьогодні аналітичних методів [6]. Відтворити точну копію молекули біотехнологічного препарату практично неможливо, оскільки вони представляють собою білки, що мають високу молекулярну масу (у 100-1000 разів вищу, ніж у звичайних хімічних препаратів) і вкрай складну структуру молекули. У процесі формування просторової структури, що відповідає за біологічні властивості, молекула білка суттєво модифікується за рахунок внутрішньомолекулярних зшивок, вирізання частин молекули, приєднання різних хімічних груп. Саме тому навіть очищений оригінальний препарат є неоднорідним і представленим цілою низкою білкових молекул, що незначно різняться [22], а найменші зміни технології синтезу можуть істотно змінити біологічні властивості кінцевого продукту [26]. Отже, оскільки біологічна система, яка застосовується в процесі виробництва біологічних лікарських засобів, є мінливою, кінцевий продукт процесу, тобто препарат, також буде мати деякий ступінь мінливості (мікрогетерогенності). Це стосується не лише біосимілярів, а й оригінальних біологічних лікарських засобів, різні серії яких можуть відрізнятися одна від одної [6]. Деякі дослідники вважають, що біологічні препарати, вироблені різними роками, є біосимілярами до найпершого виробленого препарату [12]. З огляду на складний процес виробництва сформульовано ключові питання для біосиміляра: чи існують

відмінності порівняно з референтним препаратом, і наскільки ці відмінності є клінічно значущими? [4].

Так, ВООЗ визначає біосиміляр як «біотерапевтичний продукт, подібний із точки зору якості, безпеки та ефективності до вже ліцензованого біотерапевтичного продукту» [30]. Послідовності первинних амінокислот у біосимілярі та референтному препараті є однаковими, хоча часто тонкі відмінності в їх складному виробництві означають, що ці продукти не є ідентичними в усіх відношеннях. Насправді мінливість систем живих бактерій, що використовуються для виробництва всіх біологічних препаратів, означає, що немає однакових двох партій одного біологічного продукту (або референтного, або біоподібного) [12]. Щодо референтних препаратів, то мікрогетерогенність різних партій продукту або ж мікрозміни у виробничих процесах є прийнятними, якщо продукт знаходиться в певних межах допуску [21]. Цей принцип також застосовується до розвитку біосимілярів: незначні відмінності в клінічно неактивних компонентах між біоподібним і референтним препаратами вважаються прийнятними, якщо немає клінічно значущих відмінностей між препаратами за безпекою, чистотою та дієвістю [29]. Всеосяжне порівняльне тестування референтного та біоподібного препаратів покликано довести, що будь-які знайдені відмінності не є клінічно значущими. Таке тестування починається

Огляди

з докладного аналітичного порівняння біосимілярного та його референтного препарату за структурою та функціональною/біологічною активністю в передклінічних *in vivo* дослідженнях. Проте швидкий процес розвитку біосимілярів вимагає меншої кількості клінічних даних, ніж було необхідно для його референтного препарату. Відповідно до керівних вказівок із контролю продуктів і ліків U.S. (FDA) та Європейського агентства з лікарських засобів (EMA), клінічну ефективність і побічні ефекти біосимілярів, як очікується, буде вивчено для одного із затверджених показань для референтного препарату [17, 29].

Тому основним завданням, що стоїть перед виробниками біосимілярів, є доведення достатньої подібності за ефективністю та безпекою оригінальному лікарському засобу, а також відповідної якості виробничих циклів і самого продукту [27], оскільки існуючі відмінності можуть стати причиною недостатньої ефективності та підвищеної небезпеки біосимілярів.

Інсулін за хімічною структурою є білком, виробляється за допомогою технологій рекомбінантної ДНК і фактично є біологічним агентом [7]. Крім того, інсулін є першим випущеним на світовий фармацевтичний ринок біологічним препаратом, виготовленим методом рекомбінантної ДНК 80-ми роками минулого століття. Більшість аналогів інсуліну є оригінальними препаратами. Складність процесу їх розробки та виробництва зумовлює високу вартість цих лікарських засобів. Стандартний шлях вирішення проблеми доступності сучасних ліків для широких верств населення — заміна оригінальних препаратів на дешеві відтворені копії. Закінчення термінів патентного захисту багатьох аналогів інсуліну, у тому числі інсуліну гларгін, надає фармацевтичним виробникам можливість виводити на ринок біоподібні препарати — біосиміляри [1]. У зв'язку з цим питання про взаємозамінність оригінальних і відтворених аналогів інсуліну набуває особливої актуальності.

Питання, що стосуються аналогів біологічних препаратів (біосимілярів), можна переадресувати до появи копій інсулінових препаратів. Вже закінчився або найближчим часом закінчується патентний захист таких препаратів інсуліну, як аспарт (препарат НовоРapid®, Novo Nordisk), лізпро (препарат Хумалог®,

Lilly), гларгін (препарат Лантус, Sanofi). Вже з'явилися відомості про вихід на фармакологічний ринок у країнах зі спрощеною законодавчою базою біосиміляру аналога інсуліну тривалої дії гларгіну (Лантусу) — Базалог (Bioson) [20]. Тому сьогодні проблеми створення та оцінки ефективності біосимілярів є надто актуальними і для аналогів людського інсуліну. На жаль, швидкий вихід на фармацевтичний ринок на початку 2000-х років неоригінальних препаратів рекомбінантного людського інсуліну за відсутності регулюючих правових норм призвів до дискредитації та певних побоювань щодо подальшого впровадження біоподібних препаратів у клінічну практику. Так, у Польщі був виведений на ринок Генсулін, в Індії — Інсуген, Восулін, Біосулін N, Біосулін R і Біосулін 30/70 [25]. Компанія «Marvel» (Індія) 2007 року представила заявки на реєстрацію в Європі трьох біосимілярів людського інсуліну: короткої дії (30%), тривалої дії (70%) і комбінованого інсуліну. Усі заявки відхилено ЕМА через низку неприпустимих порушень контролю якості, у тому числі недостатніх даних про вміст домішок та імуногенність препаратів. За результатами перевірки реєстраційного дос'є виявлено численні порушення вимог до клінічних досліджень (відсутність контролю рівня ендogenous інсуліну), а також значну різницю фармакокінетичних і фармакодинамічних характеристик біосимілярів із такими референтних препаратів [18].

З одного боку, це зумовило побоювання та навіть опір лікарів щодо широкого провадження біоподібних препаратів у клінічну практику [3, 5], призвело до передчасного формування «презумпції винності» біосимілярів [10], з іншого — сприяло розробці правових регулюючих норм в Америці та Європі, забороні використання певних біосимілярів і більш жорсткому контролю виходу нових біоподібних препаратів. ЕМА розроблено керівництва з проведення передклінічних і клінічних досліджень, контролю якості, оцінки імуногенності та додатки з питань досліджень для окремих класів біосимілярів, наприклад для інсулінів [19].

Натомість із року в рік проходять клінічні дослідження та активно впроваджуються в клінічну практику новітні біосиміляри. Це стосується, насамперед, ревматології, гематології, онкології, гастроентерології.

Принципи схвалення біосимілярів, встановлені регуляторними органами США і країн ЄС, постійно доопрацьовуються та оновлюються з включенням нових і вдосконалених методів аналізу характеристик препарату, включаючи прогнозування імуногенності. У зв'язку зі збільшенням числа біопрепаратів державні регуляторні органи мають бути готовими до проведення аналітичної та спеціалізованої експертизи біопрепаратів для об'єктивної оцінки їх якості, безпеки та ефективності [8].

Але очевидні перспективи біофармацевтики переважають ризики. 2011 року 62% акціонерних біотехнологічних компаній у США збільшили витрати на дослідження та розвиток (R&D). Одночасно збільшився й обсяг венчурних інвестицій у біотехнологічні компанії – на 22% порівняно з 2010 р. Того ж року венчурні компанії вклали 4,73 млрд доларів у 446 американських біотехнологічних підприємств, що стало найбільшою сумою, інвестованою в цю галузь із 2007 року [11]. Одна з очевидних тенденцій ринку біофармацевтики – це націленість компаній, як генеричних, так і «оригінальних», на випуск біоаналогів (biosimilars). Сьогодні на брендovanі біофармацевтичні препарати (референтні) припадає від 10% до 15% світового фармацевтичного ринку, продажі лише на території США складають приблизно 60 млрд доларів. Причому біосиміляри займають лише невелику частку на світовому біофармацевтичному ринку. У 2016 р., за даними IMS Consulting Group, продажі біосимілярів не перевищили 2% порівняно з оригінальними препаратами, оскільки до цього часу більшість біотехнологічних блокбастерів все ще знаходиться під патентним захистом або в режимі захисту даних. Водночас витрати на розробку біоаналогів, за даними експертів, зросли з 693 млн доларів у 2011 році до 4-6 млрд доларів у 2016 році. У 2016 році частка відтворених біотехнологічних препаратів досягла 2,6% сегмента, при цьому США випередили Європу як основного споживача таких препаратів. Ширші можливості з'явилися після 2016 року: продажі біосимілярів значно збільшилися, і до 2020 року на частку сегмента може припадати вже 10% загального обсягу ринку біопрепаратів. За даними дослідження компанії Frost&Sullivan, у 2017 році обсяг європейського ринку біоана-

логів досягне 4 млрд доларів, на тлі патентного обвалу та появи непатентованих аналогів моноклональних антитіл, а також препаратів аналогів інсуліну й інтерферону [11]. Серед основних чинників розвитку ринку біосимілярів називають помірну ціну порівняно з такою оригінальних продуктів, широку сферу застосування, збільшення зацікавленості в них держави.

У нашій країні поняття «біосиміляр» законодавчо закріплено в Наказі МОЗ України від 04.01.2013 р № 3 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 р. № 426 та визнання такими, що втратили чинність, деякі з наказів Міністерства охорони здоров'я України з питань реєстрації лікарських засобів», а також в оновленій версії Наказу МОЗ України від 23.07.2015 р. № 460 «Про внесення змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення та затвердження порядку перевірки матеріалів, доданих до заяви про державну реєстрацію окремих лікарських засобів, щодо їх обсягу».

Наразі регуляторну базу реєстрації біосимілярів в Україні гармонізовано з європейським законодавством. У період 2013-2014 рр. Державним експертним центром МОЗ України розроблено та затверджено блок нормативних документів щодо всього спектру питань, пов'язаних із фармацевтичною розробкою, визначенням якості та стабільності біотехнологічних продуктів, принципів передклінічного та клінічного вивчення біосимілярів [9].

Проте і зараз перед регуляторними органами у сфері обігу лікарських засобів стоїть серйозне завдання правильної оцінки безпеки та ефективності біосимілярів під час проведення процедури їх державної реєстрації та фармаконагляду. На закінчення хотілося б відзначити, що введення біосимілярів у медичну практику дозволить істотно знизити витрати охорони здоров'я та, відповідно, вартість цих ліків для населення. Натомість особливості будови, синтезу та виробництва біофармацевтичних лікарських засобів вимагають ретельного підходу до оцінки їх якості, ефективності та безпеки.

Список використаної літератури

- Бездетко Н.В. Биосимиляры аналогов инсулина: что необходимо знать клиницисту // Укр. медичний часопис. — 2016. — Т. 1, № 111. — С. 35-41. (Bezdetko N.V. Biosimilars of insulin analogues: what it is necessary to know for the clinician // Ukr. medichniy chasopis. — 2016. — Vol. 1, № 111. — P. 35-41).
- Ельцова Е.А., Раменская Г.В., смолярчук Е.А., Бушманова А.В. Биосимиляры — препараты будущего // Фармакокинетика и фармакодинамика. — 2015. — № 1. — С. 12-15. (Yel'tsova Ye.A., Ramenskaya G.V., Smolyarchuk Ye.A., Bushmanova A.V. Biosimilars — drugs of the future // Farmakokinetika i farmakodinamika. — 2015. — № 1. — P. 12-15).
- Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Биосимиляры аналогов инсулина: что мы должны знать о них // Эффективная фармакотерапия. — 2015. — № 7. — С. 28-34. (Klimontov V.V., Myakina N.Ye. Biosimilars of insulin analogues: what we need to know about them // Effektivnaya farmakoterapiya. — 2015. — № 7. — P. 28-34).
- Коваленко В.Н., Борткевич О.П., Рекалов Д.Г., Медведчук Г.Я. Биологические агенты: в чем отличие // Украинский ревматологический журнал. — 2013. — Т. 2, № 52. — С. 23-27. (Kovalenko V.N., Bortkevich O.P., Rekalov D.G., Medvedchuk G.Ya. Biological agents: what's the difference // Ukrainskiy revmatologicheskij zhurnal. — 2013. — Т. 2, № 52. — P. 23-27).
- Латышев О.Ю., Самсонова Л.Н. Инсулиноterapia: старые и новые проблемы // Эффективная фармакотерапия. — 2014. — № 46. — С. 56-60. (Latyshov O.Yu., Samsonova L.N. Insulin therapy: old and new problems // Effektivnaya farmakoterapiya. — 2014. — № 46. — P. 56-60).
- Матвеева О.В., Бліхар В.С., Яйченя В.П. Биосимиляры. Питання безпеки їх застосування // Укр. мед. часопис. — 2012. — Т. 1, № 87. — С. 26-30. (Matvuyeva O.V., Blikhar V.Ye., Yaychenya V.P. Biosimilary. The issue of security of their application // Ukr. med. chasopys. — 2012. — Vol. 1, № 87. — P. 26-30).
- Міністерство охорони здоров'я України (2013). Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.0:2013 «Лікарські засоби. Подібні біологічні лікарські препарати, що містять як активні речовини, протеїни, отримані біотехнологічним шляхом» (http://www.dec.gov.ua/site/file_uploads/ua/biosimilars/4.pdf). (Ministerstvo okhorony zdorov'ya Ukrainy (2013). Nastanova ST-N MOZU42-8.0:2013 «Medicines. Similar biological medicinal agents containing both active substances, proteins derived through biotechnology» (http://www.dec.gov.ua/site/file_uploads/ua/biosimilars/4.pdf)).
- Морозов А.М., Ніколаєва В.В., Распутняк С.С., Козлов М.І., Мальцева Я.В. Загальні принципи доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібних лікарських засобів, які містять в якості активної субстанції білки, що отримані за допомогою біотехнологій: метод. рекомендації. — Київ, МОЗ України. — 2012. — 71 с. (Morozov A.M., Nikolayeva V.V., Rasputnyak S.S., Kozlov M.I., Mal'tseva Ya.V. General principles of preclinical and clinical studies of similar biological medicinal products containing active substances as proteins obtained using biotechnologies: metod. rekomendatsiyi. — Kyiv, MOZ Ukrainy. — 2012. — 71 p.).
- Нестерчук М.М., Баула О.П., Гамазін Ю.О., Дорошук Л.В., Матвеева О.В. Особливості біологічних/біотехнологічних продуктів та біосимилярів: метод. рекомендації. — Київ, МОЗ України, Державний експертний центр. — 2013. — 38 с. (Nesterchuk M.M., Vaula O.P., Hamazin Yu.O., Doroshuk L.V., Matvuyeva O.V. Features of biological / biotechnological products and biosimilars: metod. rekomendatsiyi. — Kyiv, MOZ Ukrainy, Derzhavnyy ekspertnyy tseentr. — 2013. — 38 p.).
- Шестакова М.В., Викулова О.К. Биосимиляры: презумпция «виновности» // Сахарный диабет. — 2011. — № 4. — С. 91-99. (Shestakova M.V., Vikulova O.K. Biosimilars: the presumption of «guilt» // Sakharnyy diabetes. — 2011. — № 4. — P. 91-99).
- Широкова И. Биотехнологии на фармрынке // Ремедиум. — 2012. — № 9. — С. 18-25. (Shirokova I. Biotechnology in the pharma market // Remedium. — 2012. — № 9. — P. 18-25).
- Al-Sabbagh A., Olech E., McClellan J.E., Kirchoff C.F. Development of biosimilars // Semin Arthritis Rheum. — 2016. — Vol. 45 (Suppl. 5). — P. S11-S18.
- Ben-Horin S., Vande Castele N., Schreiber S., Lakatos P.L. Biosimilars in inflammatory bowel disease: Facts and fears of extrapolation // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2016. — Vol. 14, № 12. — P. 1685-1696.
- COMMISSION DIRECTIVE 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community // Official J. Eur. Union. — 2003. — Vol. L159. — P. 46-94. eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:159:0046:0094:en:PDF.
- Dörner T., Strand V., Castañeda-Hernandez G., Ferraccioli G., Isaacs J.D., Kvien T.K., Martin-Mola E., Mittendorf T., Smolen J.S., Burmester G.R. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases // Ann. Rheum. Dis. — 2013. — Vol. 72, № 3. — P. 322-328.
- Dranitsaris G., Amir E., Dorward K. Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations // Drugs. — 2011. — Vol. 71. — P. 1527-1536.
- European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. October 23, 2014. CHMP/437/04 Rev 1. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. Accessed February 28, 2016.
- European Medicines Agency. Withdrawal Assessment Report for Insulin Human Rapid Marvel. EMEA, London, 2008. — 24 p.
- Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005 Rev., December 2012. RL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/12/WC500136392.
- Home P. Biosimilar insulins // Diabetes Voice. — 2011. — Vol. 56, № 2. — P. 40-43.
- International Conference on Harmonisation. Q5E Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5E/Step4/Q5E_Guideline.pdf. Accessed April 4, 2016.
- Jenkins N., Murphy L., Tyther R. Post-translational modifications of recombinant proteins: significance for biopharmaceuticals // Mol. Biotechnol. — 2008. — Vol. 39, № 2. — P. 113-118.
- McCamish M., Woollett G. The state of the art in the development of biosimilars // Clin. Pharmacol. Ther. — 2012. — Vol. 91, № 3. — P. 405-417.
- McCamish M., Woollett G. World wide experience with biosimilar development // MAbs. — 2011. — Vol. 3, № 2. — P. 209-217.
- Owens D.R., Landgraf W., Schmidt A., Bretzel R.G., Kuhlmann M.K. The emergence of biosimilar insulin preparations — a cause for concern? // Diabetes Technol. Ther. — 2012. — Vol. 14, № 11. — P. 989-996.
- Schellekens H. Biosimilar therapeutics — what do we need to consider? // NDT Plus. — 2009. — Vol. 2, Suppl. 1. — P. i27-i36.
- Schellekens H. How similar do 'biosimilars' need to be? // Nat. Biotechnol. — 2004. — Vol. 22, № 11. — P. 1357-1359.
- The Commission of the European Communities (2003) Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community coderefering to medicinal products for human use // Official J. Eur. Union, 2003. — P. 46-94 (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:159:0046:0094>).
- U.S. Food and Drug Administration. Scientific consideration in demonstrating biosimilarity to a reference product: guidance for industry. April 2015. Available at: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/Compliance_Regulatory_Information/Guidances/UCM291128.pdf. Accessed February 28, 2016.
- World Health Organization. Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on evaluation of similar biotechnological products. 2009. Available at: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf. Accessed February 28, 2016.

(Надійшла до редакції 07.04.2017 р.)

Вопрос безопасности биосимиляров аналогов инсулина: факты и опасения

И.Ю. Головач

Клиническая больница «Феофания» ГУД

Резюме. Технический прогресс в области биологии и медицины радикально изменил прогноз многочисленных тяжелых заболеваний и судьбу пациентов, что связано с разработкой и клиническим применением биофармацевтических препаратов. Сегодня у целого ряда биологических агентов истекает срок молекулярного патента, что стало ключевым фактором разработки так называемых биосимиляров, представляющих собой воспроизведенные версии оригинальных биотехнологических средств. Поскольку биосинтетические препараты, появляющиеся как биосимилярная замена, могут, хоть и незначительно, отличаться в производственном процессе (вариации в иммуногенности, безопасности и/или эффективности), четкое понимание клинических и регуляторных аспектов оригинальных препаратов и биологических аналогов имеет важнейшее значение. По прогнозам статистиков, доля биосимиляров в объеме биофармацевтического рынка будет постоянно расти и к 2020 г. может достичь 40%, что в денежном эквиваленте составит более 100 млрд долларов. Среди факторов развития рынка биосимиляров называют умеренную цену по сравнению с таковой оригинальных продуктов, широкую сферу применения, увеличение заинтересованности в них государства. В статье приведены отличия оригинального препарата, генерического и биосимиляра. Также представлена регуляторная база регистрации биосимиляров в Украине, гармонизированная сейчас с европейским законодательством. В общем, введение биосимиляров в медицинскую практику позволит существенно снизить затраты здравоохранения и, соответственно, стоимость этих лекарств для населения. Однако особенности строения, синтеза и производства биофармацевтических лекарственных средств требуют тщательного подхода к оценке их качества, эффективности и безопасности.

Ключевые слова: биологические агенты, референтные препараты, биосимиляры, аналоги инсулина, биоэквивалентность.

Matter of safety of insulin biosimilar analogues: facts and fears

I.Yu. Golovach

Clinical hospital «Feofaniya» SA

Abstract. Technical progress in the field of biology and medicine radically changed the forecast of numerous serious diseases and the fate of patients, which is associated with the development and clinical application of biopharmaceutical drugs. Today, the term of a molecular patent is expired in a number of biological agents, that have become a key factor in the development of so-called biosimilars, representing reproduced versions of original biotechnological tools. Since biosynthetic drugs appearing as a biosimilar replacement can, although slightly, differ in the production process (variations in immunogenicity, safety and / or efficacy), a clear understanding of the clinical and regulatory aspects of the original drugs and biological analogues is of the utmost importance. According to the forecasts of statisticians, the share of biosimilars from the volume of the biopharmaceutical market will constantly grow and by 2020 can reach 40%, which in money terms will be more than \$100 billion. According to the forecasts of statisticians, the share of biosimilars in the volume of the biopharmaceutical market will constantly grow and by 2015-2020 can reach 40%, which in money terms will be more than \$100 billion. Among the factors of the development of biosimilar market is a moderate price compared to that of original products, a wide range of applications, an increase of the state interest. The differences between the original preparation, generic and biosimilar are showed in the article. The regulatory base of biosimilars registration in Ukraine is also presented, which is now harmonized with European legislation.

In general, the introduction of biosimilars into medical practice will significantly reduce the cost for health care, and, consequently, the cost of these medicines for the population. However, the peculiarities of the structure, synthesis and production of biopharmaceutical drugs require a careful approach to assess their quality, efficacy and safety.

Keywords: biological agents, reference preparations, biosimilars, insulin analogues, bioequivalence.