

УДК 615.038+615.273.53



І. Ю. Головач

Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, Київ

БІОСИМІЛЯРИ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИХ ГЕПАРИНІВ: ЧОМУ ЇХ МОЖНА ПОРІВНЮВАТИ З ОРИГІНАЛЬНИМИ БІОЛОГІЧНИМИ ЗАСОБАМИ

Біологічно подібні лікарські засоби (біосиміляри) стали реальністю в Європейському Союзі, США та інших країнах, зокрема в Україні. Незважаючи на встановлений законодавчий шлях для біосимілярів в Європейському Союзі з 2005 р., посилення контролю та детальне керівництво вимогами щодо їх розробки і ліцензування, багато клініцистів неохоче розглядають біосиміляри як варіант лікування для пацієнтів. Основні проблеми, які виникають у зв'язку з біоаналоговими препаратами, пов'язані з їх фармакологічною якістю, безпечністю (особливо імуногенністю), ефективністю (особливо в екстраполятивних показаннях) та взаємозамінністю. Чітке розуміння наукових принципів біологічно-аналогічної концепції та доступу до об'єктивної інформації про ліцензовані біосиміляри має важливе значення для лікарів для прийняття інформованих та зважених рішень щодо лікування пацієнтів. Розглянуті питання щодо можливості застосування біосимілярів низькомолекулярних гепаринів у клінічній практиці. Наведено дані щодо біоеквівалентності та взаємозамінності біоаналогового препарату еноксапарину натрію «Фленокс» та оригінального препарату «Клексан». Якість еноксапарину натрію «Фленокс» регулюється вимогами власної специфікації та відповідає фармакопейним вимогам. Клінічні випробування підтвердили високу ефективність і безпечність застосування цього препарату.

■
Ключові слова: біосиміляри, оригінальний препарат, взаємозамінність, біоеквівалентність, низькомолекулярні гепарини, «Фленокс».

Минуло 100 років з того часу, коли Джей Мак Лін, студент медичного факультету Університету Джона Хопкінса в Балтиморі випадково виявив антитромботичні властивості ефірних екстрактів ліпоїдів печінки, а його наставник Вільям Хауелл детально дослідив їх властивості та назвав субстанцію «гепарином». На той час відкриття залишилося практично непоміченим, але в подальшому стало революційним [6]. Епоха клінічного застосування гепарину розпочалася в 1935 р. Перші публікації щодо його клінічного застосування датуються 1937 р. [7]. У роки Другої світової війни гепарин застосовували для профілактики тромботичних ускладнень, а наприкінці 1960-х препарат випущено у формі для підшкірного введення. У 1975 та 1977 р. у журналі *Lancet* опубліковані блискучі роботи V. Kakkar та співавт., в яких була продемонстрована провідна роль гепарину (кальципарину — висококонцентрованої кальцієвої солі гепарину) у запобіганні післяопераційним тромбозам [23, 28].

У 1976 р. практично одночасно в трьох зарубіжних лабораторіях було зроблено відкриття, що гепарин є неоднорідним: виявлено існування великої кількості гепаринів, які відрізнялися за молекулярною масою (від 2 до 30 кДа), котра визначається довжиною мукополісахаридного ланцюга. Фракціонування гепаринів довело, що гальмування Ха-фактора відбувається переважно під дією гепарину з низькою молекулярною масою, а гепарини з більшою молекулярною масою здатні більшою мірою пригнічувати функцію тромбіну. Незабаром став можливим випуск лікарських препаратів низькомолекулярних гепаринів (НМГ). Перший із них отримав назву надропарин («Фраксипарин», 1982), фірма KABI створила дальтепарин («Фрагмін»), а фірма Ron-Poulenc-Roger — еноксапарин («Клексан») [2]. Існує велика кількість НМГ, а останніми роками на фармацевтичний ринок вийшли біоаналоги (біосиміляри) оригінальних НМГ.

Головач Ірина Юріївна, д. мед. н., проф., керівник Центру ревматології Клінічної лікарні «Феофанія» 03420, м. Київ, вул. Академіка Заболотного, 21. Клінічна лікарня «Феофанія». E-mail: golovachirina@gmail.com

© І. Ю. Головач, 2017

Сьогодні проблема управління зсідальною/протизсідальною системою крові надактуальна. Це зумовлено багатьма чинниками: наявністю специфічних захворювань, пов'язаних із виникненням тромбозів і коагулопатій; упровадженням у практику великих операцій у пацієнтів з тяжкими супутніми захворюваннями та станами; активним застосуванням екстракорпоральних контурів у практиці реаніматології, нефрології, ревматології тощо; збільшенням популяції хворих зі стенованими артеріями та/або протезованими серцевими клапанами [2]. Зазначена проблема прямо стосується лікарів практично всіх спеціальностей, але особливо хірургів, кардіологів, ортопедів, неврологів, анестезіологів-реаніматологів.

Низькомолекулярні гепарини міцно зайняли нішу профілактики тромбозів у практиці інтенсивної терапії завдяки їх загальноновизнаним перевагам: вищій клінічній ефективності, прогнозованій антикоагулянтній дії, пролонгованому ефекту, зменшенню частоти введень, відсутності необхідності інтенсивного лабораторного спостереження, менш істотному впливу на функцію тромбоцитів, меншій імовірності розвитку побічних ефектів порівняно із нефракціонованими гепаринами (НФГ) [2, 10]. При застосуванні НМГ рідше спостерігається розвиток остеопорузу за рахунок меншого зв'язування препаратів з остеобластами, що має важливе значення при застосуванні в осіб старших вікових груп [12]. Отже, створення фракціонованих, або низькомолекулярних, гепаринів сприяло більш зручному і безпечному застосуванню прямих антикоагулянтів. Ці препарати гарантовано всмоктуються при підшкірному введенні. У зв'язку з їх слабким або практично відсутнім впливом на тромбін кровотечі при призначенні НМГ виникають рідко. У багатьох клінічних ситуаціях НМГ не потребують лабораторного контролю. Закономірно, що ці препарати застосовують для рутинної профілактики тромбозів у різних категорій хворих, насамперед хірургічних, ортопедичних пацієнтів і хворих, які перебувають у відділеннях реанімації. Необхідно підкреслити також відносну безпечність тривалого використання НМГ у вагітних.

Ефективність та безпечність еноксапарину натрію вивчали в рандомізованих клінічних дослідженнях понад 25 років за такими основними показниками [13, 15, 22, 25, 27]:

- лікування тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії;
- профілактика венозних тромбоемболічних ускладнень після хірургічних втручань, зокрема в травматології та ортопедії;
- профілактика венозних тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів терапевтичного профілю;
- лікування гострого коронарного синдрому з підйомом і без підйому сегмента ST.

Останніми роками проведено також великі клінічні дослідження ефективності подовженої тром-

бопрофілактики еноксапарином у пацієнтів терапевтичного профілю (EXCLAIM), ефективності та безпечності препарату у хворих з ішемічним інсультом (PREVAIL) [24, 30]. Проведено додаткові клінічні дослідження у хворих з гострим коронарним синдромом (STEEPLE, ATOLL, SYNERGY), необхідність в яких була зумовлена змінами тактики лікування цього стану, зокрема збільшення частоти інвазивних втручань на коронарних артеріях. Крім того, еноксапарин застосовували як стандартний антикоагулянт для порівняння у багатьох контрольованих клінічних дослідженнях, в яких вивчали нові антитромботичні засоби.

Ефективність та безпечність еноксапарину ретельно вивчено в численних клінічних дослідженнях за широким спектром показань, що дає підставу розглядати його як універсальний антикоагулянт, який можна застосовувати практично в будь-яких ситуаціях, коли необхідна парентеральна антикоагуляція, зокрема для лікування та профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів терапевтичного і хірургічного профілю та для лікування гострого коронарного синдрому з підйомом і без підйому сегмента ST.

За походженням лікарські засоби поділяють на хімічно синтезовані та отримані з біологічної сировини. Залежно від того, нова це сполука чи її аналог, розрізняють оригінальні (референсні) та подібні до них лікарські засоби, серед останніх існують генерики та біологічно подібні лікарські засоби (біосиміляри/біоаналоги) [9]. Як практичні лікарі, так і організатори охорони здоров'я повинні чітко уявляти, чим відрізняються біологічні лікарські засоби від звичайних хіміосинтетичних лікарських засобів та яка принципова відмінність між їх копіями — генериками і біосимілярами.

Оригінальний (інноваційний) препарат — це лікарський препарат, котрий уперше в світі був зареєстрований на підставі повної документації, яка стосується його ефективності, безпечності та якості (повне реєстраційне досьє). Оригінальний лікарський препарат залежно від технології виробництва може бути як хіміосинтетичним, так і біотехнологічним. Низькомолекулярні синтезовані лікарські засоби («звичайні», «хіміосинтетичні», «маломолекулярні») — це засоби, які отримують шляхом послідовних стадій хімічного синтезу. Високотехнологічні (біотехнологічні) лікарські препарати — це засоби, котрі містять діючі речовини, отримані за допомогою сучасних методів біотехнології (генна інженерія, клітинна інженерія, гібридомні технології, інженерна ензимологія, інженерна імунологія, контрольована експресія генів, моноклональні антитіла тощо) [1]. Такими біотехнологічними препаратами є інсуліни, еритропоетин, фактори зсідання крові, гормон росту, гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор, НМГ, моноклональні антитіла тощо. Саме на біотехнологічні препарати покладають основні

надії як на засоби боротьби з найнебезпечнішими неінфекційними захворюваннями сучасності (рак, розсіяний склероз, хвороба Альцгеймера, хвороби накопичення тощо) [4].

У деяких оригінальних молекул закінчується термін патенту, в зв'язку з цим з'являються нові препарати, які мають замінити референсний продукт [18]. Саме закінчення терміну патентного захисту на численні оригінальні біопрепарати стало ключовим чинником розробки так званих біосимілярів, тобто відтворених версій оригінальних біотехнологічних засобів. Уперше термін «біосиміляр» було застосовано в 2003 р. у директиві Європейського Союзу, в якій наголошувалося на важливості відмінностей біосимілярів від генериків [17]. Відповідно до визначення Європейського агентства з лікарських препаратів біосиміляр (biosimilar), або «подібний біологічний лікарський продукт» (similar biological medicinal product), — це відтворений за допомогою біотехнологій лікарський засіб, схожий з оригінальним біотехнологічним лікарським засобом, представлений для реєстрації після закінчення терміну дії патенту оригінального лікарського засобу [9]. На відміну від генериків, які є точною копією маломолекулярного (хіміосинтетичного) лікарського препарату, синтезованого хімічним шляхом, зі структурною і терапевтичною ідентичністю референсному продукту, біосиміляри — це схвалена нова версія біологічних агентів, яку реєструють після закінчення терміну дії патенту [31]. Щодо генериків, то при належній якості діючої субстанції, допоміжних речовин і технології виробництва вони можуть бути практично ідентичними оригіналу. Підтвердження біоеквівалентності (схожості фармакокінетичних параметрів оригінального і генеричного препаратів) є достатньою підставою для визнання можливості взаємозаміни препаратів. Відносно біосимілярів ситуація є принципово іншою. Оскільки їх виробництво пов'язане з участю біологічних об'єктів, яким притаманна індивідуальність і значна мінливість, біосиміляри ніколи не можуть бути ідентичними референсному (оригінальному) препарату — вони можуть бути лише подібними до нього [1, 9]. Саме цей факт і закріплено в термінології — біосиміляр, біоаналог, біоподібний препарат, follow-on protein products («препарат, подібний до білкових лікарських засобів»). Тому безпечність та ефективність цих продуктів залежать значною мірою від надійності контролю якості.

Однак навіть оригінальні препарати, створені в різні роки, можуть відрізнятися один від одного, що пов'язано із феноменом мікрогетерогенності [14]. У процесі формування просторової структури, яка 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 низкою білкових молекул, що незначно відрізняються [21], а найменші зміни технології синтезу можуть істотно змінити біологічні властивості кінцевого продукту [29]. Оскільки біологічна система, яку застосовують при виробництві біологічних лікарських засобів, є мінливою, кінцевому продукту процесу, тобто препарату, притаманний певний ступінь мінливості (мікрогетерогенності). Це стосується не лише біосимілярів, а й оригінальних біологічних лікарських засобів, створених у різні роки.

Біоаналоги (біосиміляри), як і генерики, забезпечують нижчу вартість терапії за рахунок меншої ціни відтвореного продукту, тому слід очікувати появу значної кількості біосимілярів після закінчення патентного захисту основних біотехнологічних оригінальних препаратів. Прогнозують, що у майбутньому біосиміляри відіграватимуть важливу роль в охороні здоров'я, будучи дешевшими і доступнішими версіями оригінальних біофармацевтичних препаратів. Великі фармацевтичні компанії вкладають значні кошти в розробку та впровадження біоподібних препаратів. Фармацевтичний ринок щорічно поповнюється новими біосимілярами, а регуляторні органи (FDA (Food and Drug Administration — Управління із санітарного нагляду за харчовими продуктами та лікарськими препаратами США) та ЕМА (European Medicines Agency — Європейське агентство з ліків)) щорічно схвалюють застосування біосимілярів у клінічній практиці різних захворювань. Сучасним напрямом у світовому фармацевтичному ринку є розробка та впровадження нових інноваційних препаратів біологічної природи як більш ефективних і безпечних, таргетно діючих на патологічні процеси в організмі. На рисунку наведено країни, в яких розробляють біосиміляри. ЄС був певним «двигуном» у визначенні біосимілярів, впровадженні законодавства і керівних принципів для виробників біоаналогічних препаратів.

За даними компанії Thomson Reuters, наведеними у доповіді «Biosimilars: A Global Perspective of a New Market — Opportunities, Threats and Critical Strategies 2014», нині понад 700 біосимілярів перебувають на початковій стадії розробки. Їх створенням займаються понад 200 біофармацевтичних компаній і дослідницьких установ [16]. За прогнозом американської компанії IMS Health, яка спеціалізується на дослідженнях світового фармацевтичного ринку, світовий ринок біосимілярів до 2020 р. досягне 11—25 млрд доларів.

Останніми роками у літературі обговорюють питання, чи зможуть біосиміляри замінити оригінальні препарати та яким чином можна регулювати процеси їх розробки і реєстрації. Ефективність біосимілярів потребує забезпечення суворого контролю за кожною стадією виробництва препарату. Питання взаємозамінності оригінального біологічного препарату і його біоаналогів є актуальним.

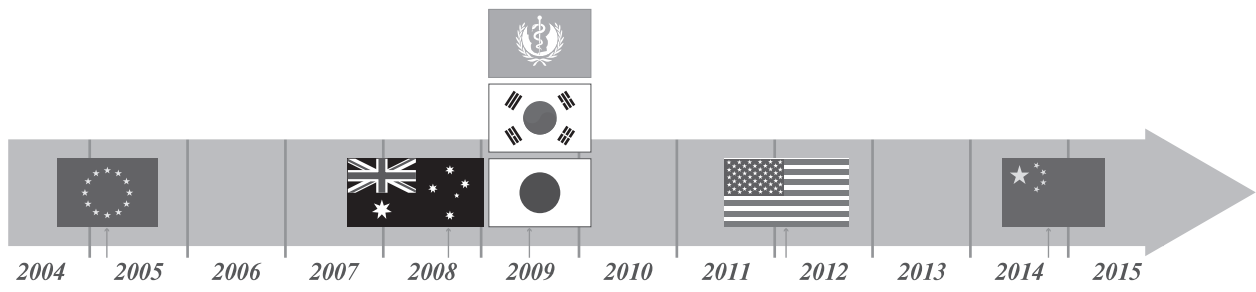


Рисунок. Хронологія розроблення біосимілярів у різних країнах

До біотехнологічних препаратів зараховують НМГ. НМГ отримують з НФГ, які мають біологічне джерело (найчастіше — клітини кишечника свині). Молекула НФГ з молекулярною масою 15 кДа є складним поєднанням олігосахаридних ланцюгів. Молекули НМГ синтезують за допомогою різних біотехнологій — азотнокислої, гепариназної або лужної деполімеризації олігосахаридного ланцюга з утворенням молекули масою близько 3,7 кДа. Вміст у кожній з них фрагментів із різною молекулярною масою є неоднаковим, тому всі вони мають різне співвідношення активності щодо Ха- і Па-факторів (таблиця), а отже, і терапевтичні характеристики. Діапазон молекулярної маси НМГ досить великий — від 3 до 7 кДа. Молекулярна маса (або довжина гепаринового ланцюжка) визначає вираженість інгібувального впливу препарату на тромбін. Оскільки анти-Ха-активність є стабільною властивістю всіх НМГ, вираженість пригнічення тромбіну представляють у вигляді відношення анти-Ха/анти-Па. Що меншим є це співвідношення, то вищою є антитромбінова активність препарату. Повне перенесення досвіду роботи з одним НМГ на інший є неправомірним [7].

Кожен НМГ отримують за допомогою унікального процесу, технологія якого є власністю виробника. Молекули НМГ можуть відрізнитися за молекулярною структурою, біохімічним і фармакологічним профілем, а також клінічним ефектом.

Терміни дії патентів на існуючі оригінальні НМГ або вже закінчилися, або невдовзі закінчуються, тому на фармацевтичних ринках почали з'являтися біоаналоги оригінальних НМГ. Широка доступність біосимілярів НМГ може суттєво зменшити витрати на лікування [8]. У 2010 р. FDA

схвалила перший біоаналог НМГ еноксапарину («Ловенокс», Sandoz) для клінічного застосування за всіма медичними показаннями, за якими було схвалено оригінальний препарат [19]. В Україні фармацевтичне підприємство ПАТ «Фармак» розробило необхідну аналітичну та технологічну документацію і зареєструвало один з найефективніших препаратів НМГ — еноксапарин натрію у формі in bulk — розчин для ін'єкцій фармацевтичної компанії Engineering Co.,Ltd. у шприцах 2000 анти-Ха МО/ 0,2 мл, 4000 анти-Ха МО/0,4 мл, 6000 анти-Ха МО/0,6 мл, 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію відповідно 20, 40, 60 і 80 мг. Зареєстровано препарат під торговою назвою «Фленокс» [3].

Реєстрацію відтворених препаратів офіційними органами проводять за спрощеною схемою. Вона не передбачає проведення повторних доклінічних і клінічних досліджень ефективності та безпеки, які стали підставою для схвалення оригінального лікарського засобу. Однак підтвердити схожість по суті біологічних препаратів та їх «біокопій» значно складніше, тому підходи до реєстрації біоаналогів залишаються предметом дебатів [10].

На думку експертів ЕМА, НМГ є занадто складними біологічними молекулами, тому їх біосиміляри не можна реєструвати на підставі спрощеної процедури, яка може використовуватися в разі невеликих синтетичних молекул. У 2013 р. ЕМА опублікувало рекомендації (ЕМА/СНМР/ВМWP/522386/2011) з експертизи біоаналогів НМГ [20], в яких зазначено, що зв'язок між ефективністю НМГ та їх будовою остаточно не вивчено, а фармакодинамічні показники, такі як анти-Ха- та анти-Па-активність, не дають змоги повніс-

Таблиця
Порівняння низькомолекулярних гепаринів за хімічними властивостями

Низькомолекулярний гепарин	Метод деполаризації	Середня молекулярна маса, Да	Анти-Ха/анти-Па
Еноксапарин («Клексан»)	Лужний	4500	3,3–5,3
Надропарин («Фраксипарин»)	Азотнокислий	4300	2,5–4,0
Дальгепарин («Фрагмін»)	Азотнокислий	6000	1,9–3,2
Беміпарин («Цибор»)	Лужний	3600	8,0

тю передбачити їх клінічні наслідки. У рекомендаціях пропонується така процедура доклінічної і клінічної експертизи біоаналогів НМГ перед їх офіційним схваленням:

1) доклінічні дослідження. До початку клінічних досліджень необхідно провести порівняльні доклінічні дослідження з метою виявлення можливих відмінностей у відповіді на біоаналоги та оригінальний НМГ. У фармакодинамічних дослідженнях *in vitro* слід порівняти їх активність різними методами (зокрема анти-Ха- та анти-Па-активність). Якщо переконливо встановлено схожість біоаналогів і оригінального НМГ за фізико-хімічними та біологічними властивостями, то дослідження *in vivo* не потрібні. В іншому випадку доцільно кількісно порівняти фармакодинамічну активність оригінального та відтвореного НМГ у дослідях *in vivo*, наприклад, на моделі артеріального або венозного тромбозу у тварин;

2) клінічні дослідження. З огляду на неоднорідність НМГ проведення стандартних фармакокінетичних досліджень неможливе. У зв'язку з цим всмоктування і виведення НМГ порівнюють шляхом аналізу фармакодинамічної активності, яка є сурогатним маркером їх концентрації у крові. Порівняльний аналіз слід проводити в рандомізованому перехресному дослідженні у здорових добровольців, яким досліджувани препарати вводять одноразово підшкірно. У більшості випадків слід підтвердити терапевтичну еквівалентність відтвореного та оригінального НМГ у рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні в паралельних групах. Краше вивчати ефективність НМГ у профілактиці венозних тромбоемболічних ускладнень після хірургічних втручань, наприклад, ортопедичних, на підставі аналізу комбінованої кінцевої точки (тромбоз проксимальних глибоких вен і тромбоемболія легеневої артерії, смерть від венозних тромбоемболій) [10].

Типовий протокол клінічного дослідження щодо відтворення біоаналогів передбачає порівняльну оцінку ефективності (фармакодинамічні параметри), безпечності (переносності) і фармакокінетики. При фармакокінетичних дослідженнях біоаналогів можливо як пряме їх визначення в плазмі крові (наприклад, моноклональні антитіла із застосуванням методу імуноферментного аналізу), так і непряме, наприклад, за анти-Ха-активністю для еноксапарину натрію.

В Україні поняття «біосиміляр» законодавчо закріплено в наказі МОЗ 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, деяких 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 матеріа-

лів 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» [9, 11].

Нині регуляторну базу реєстрації біосимілярів в Україні гармонізовано з європейським законодавством. У 2013—2014 рр. Державним експертним центром МОЗ України розроблено та затверджено блок нормативних документів щодо всього спектра питань, пов'язаних з фармацевтичною розробкою, визначенням якості та стабільності біотехнологічних продуктів, принципи доклінічного і клінічного вивчення біосимілярів [11].

Діючою речовиною препаратів «Клексан» і «Фленокс» є еноксапарин натрію — натрієва сіль НМГ, яку отримують шляхом лужної деполімеризації бензилефірних похідних гепарину зі слизової оболонки кишечника свиней. Технологія отримання еноксапарину компанії Hangzhou Jiuyuan Gene Engineering Co., Ltd аналогічна такій фірми «Авентіс Фарма» [26]. Якість еноксапарину натрію компанії Hangzhou Jiuyuan Gene Engineering Co., Ltd регулюється вимогами власної специфікації та відповідає фармакопейним вимогам [3]. Вихідна сировина для виробництва еноксапарину натрію — гепарин натрію відповідає вимогам Європейської фармакопеї і має сертифікат відповідності Європейської фармакопеї. Виробництво субстанції еноксапарину натрію фірми Hangzhou Jiuyuan Gene Engineering Co., Ltd проводиться за тією самою технологією, що і субстанції фірми «Санофі Авентіс». За результатами ядерно-магнітної резонансної спектроскопії, діюча речовина препаратів «Клексан» та «Фленокс» є практично ідентичною стандартному зразку НМГ. Домішок хондроїтину, хондроїтин сульфату і дерматан сульфату не виявлено. Показники фактичної якості препарату «Фленокс» порівняно з іншими біосимілярами в межах статистичного відхилення практично не відрізняються [16].

Відтворення лікарських засобів різними виробниками — це неминучий процес, який має важливе значення для системи охорони здоров'я, оскільки призводить до зменшення вартості препаратів, стимулює конкуренцію і спонукає виробників до розробки нових оригінальних препаратів. Однак експертиза відтворених препаратів, яка проводиться органами охорони здоров'я, має гарантувати їх високу якість та адекватні ефективність і безпечність. На думку експертів ЕМА, для реєстрації біосимілярів НМГ необхідно не лише представити результати фармакодинамічних досліджень *in vitro* та *in vivo*, а й провести принаймні одне подвійне сліпе рандомізоване клінічне дослідження для підтвердження порівнянної ефективності та безпечності біоаналогів і оригінального НМГ для профі-

лактики тромбоемболічних ускладнень після великих ортопедичних операцій.

Проведені клінічні випробування НМГ «Фленоксу» при ендопротезуванні кульшового суглоба (40 мг підшкірно 1 раз на добу впродовж 10 діб) продемонстрували статистично значущу профілактичну дію щодо тромбоемболічних післяопераційних ускладнень, а також безпечність препарату [5]. У пацієнтів, які отримували еноксапарин «Фленокс», не спостерігали жодного статистично значущого випадку тромбоемболії легеневої артерії, геморагічних ускладнень (кровотечі, гематома в ділянці післяопераційної рани), тромбоцитопенії. Не зафіксовано жодного випадку підвищеної кровоточивості під час операції і в післяопераційний період. На тлі введення еноксапарину «Фленокс» анти-Ха-факторна активність досягла рекомендованого рівня для пацієнтів з високим ризиком — $(0,51 \pm 0,04)$ МО / мл.

Узагальнюючи відомості про біосиміляри, необхідно акцентувати увагу на тих аспектах їх клінічного використання, які викликають найбільше занепокоєння у лікарів [32]. Насамперед це стосується регуляторної бази, клінічної ефективності та безпечності:

1. Принципи, якими керуються при розвитку біосимілярів, є науково обґрунтованими та поширеними в Європейському Союзі, США та інших регіонах з розвиненою та жорсткою системою регуляції.

2. Наукові засади встановлення біоподібності є такими самими, як і для демонстрації порівнянності після зміни виробничого процесу ліцензованого біологічного препарату.

3. Біосиміляри мають бути дуже подібними до еталонного продукту за фізико-хімічними і функ-

ціональними характеристиками та клінічною ефективністю. Широка структурна і функціональна характеристика та порівняння біоаналогового і референсного (еталонного) продукту — основа розвитку біосимілярів.

4. Первинна амінокислотна послідовність має бути однаковою для біосиміляру та оригінального продукту. Невеликі відмінності в структурі молекули (мікрогетерогенність) можуть бути прийнятними, якщо це виправдано з огляду на його потенційний вплив на безпечність та ефективність.

5. Тип і величина вимог до клінічних даних біоподібних молекул залежать від складності активної субстанції та від того, наскільки добре вона може бути охарактеризована щодо прийнятної сурогатної кінцевої точки для оцінки ефективності та безпечності.

6. Екстраполяція даних щодо ефективності та безпечності на інші показання референсного продукту, які не були досліджені під час клінічного дослідження біосиміляру, завжди потребує переконливого наукового обґрунтування, зокрема інформації щодо механізму дії, токсичності та імуногенності при кожному новому показанні до застосування.

7. Прийняття рішень регулюючого органу ґрунтується на сукупності доказів, наданих заявником для підтвердження біологічної схожості.

8. Необхідний жорсткий план моніторингу оцінки ризиків для післяліцензійного нагляду за всіма новими лікарськими засобами, зокрема біосимілярами.

9. Біосиміляри можна вважати терапевтичними альтернативами референсного (оригінального, еталонного) препарату.

Статтю опубліковано за підтримки ПАТ «Фармак».

Література

- Бездетко Н. В. Биосимиляры — клинические и регуляторные аспекты // *Клин. онкол.* — 2015. — Т. 2, № 18. — С. 28—30.
- Бокарев И. Н., Попова Л. В., Козлова Т. В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. — М.: Мед. информ. агентство, 2009. — 512 с.
- Боршевська М. І., Коноваленко В. А., Боршевський Г. І., Комаров І. В. Фармакопейні аспекти якості препарату «Фленокс» на основі еноксапарину // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* — 2009. — Т. 2, № 9. — С. 57—65.
- Ельцова Е. А., Раменская Г. В., Смолярчук Е. А., Бушманова А. В. Биосимиляры — препараты будущего // *Фармакокинетика и фармакодинамика.* — 2015. — № 1. — С. 12—15.
- Корж Н. А., Филиппенко В. А., Леонтьева Ф. С., Подгайская О. А. Эноксапарин в профилактике тромбозомболических осложнений при эндопротезировании суставов // *Здоровье Украины.* — 2006. — № 17. — С. 5—6.
- Кричевский Л. А. Низкомолекулярные гепарины в современной системе управления свертываемостью крови // *Доктор. Ру.* — 2015. — № 15—16 (116—117). — С. 42—48.
- Левшин Н. Ю., Баранов А. А., Аршинов А. В. Низкомолекулярный гепарин второго поколения: эффективность, безопасность, мотивация приоритетного применения в клинической практике // *Трудный пациент.* — 2014. — Т. 12, № 6. — С. 7—14.
- Мамчур В. И., Левых А. Э., Подплетня Е. А. Воспроизведенные низкомолекулярные гепарины: вопросы регистрации биосимиляров // *Хірургія України.* — 2011. — № 3. — С. 57—62.
- Матвеева О. В., Бліхар В. Є., Яйченя В. П. Біосиміляри. Питання безпеки їх застосування // *Укр. мед. часопис.* — 2012. — № 1 (87). — С. 26—30.
- Моисеев С. В., Макаров Е. А. Все ли мы знаем о низкомолекулярных гепаринах? // *Клин. фармакол. терап.* — 2014. — № 23 (5). — С. 5—10.
- Нестерчук М. М., Баула О. П., Гамазин Ю. О. та ін. Особливості біологічних/біотехнологічних продуктів та біосимілярів // *Метод. рекомендації.* — К.: МОЗ України, Державний експертний центр, 2013. — 38 с.
- Стуров Н. В. Клиническая фармакология НМГ: важнейшие аспекты // *Трудный пациент.* — 2006. — Т. 4, № 11. — С. 38—42.
- Alikhan R., Cohen A., Combe S. et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* — 2003. — Vol. 14 (4). — P. 341—346.
- Al-Sabbagh A., Olech E., McClellan J. E. et al. Development of biosimilars // *Semin Arthritis Rheum.* — 2016. — Vol. 45 (suppl. 5). — P. 11—18. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.01.002.

15. Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A. et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346 (13). — P. 975–980. doi: 10.1056/NEJMoa012385.
16. Burian E. A. Key aspects of the launch biosimilars in the pharmaceutical market of Ukraine // *The Progressive Researches Science & Genesis.* — 2015. — Vol. 1. — P. 21–25.
17. 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 Journal of the European Union. 2003. L159. — P. 46–94.
18. Dranitsaris G., Amir E., Dorward K. Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations // *Drugs.* — 2011. — Vol. 71. — P. 1527–1536.
19. FDA News Release, July 23, 2010. [fda.gov / NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm220092.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm220092.htm). Accessed July 23, 2010.
20. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low molecular-weight-heparins. EMA/134870/2012. Электронний ресурс: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/11/WC500217126.pdf.
21. Jenkins N., Murphy L., Tyther R. Post-translational modifications of recombinant proteins: significance for biopharmaceuticals // *Mol. Biotechnol.* — 2008. — Vol. 39 (2). — P. 113–118. doi: 10.1007/s12033-008-9049-4.
22. Kahn S., Lim W., Dunn A. et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines // *Chest.* — 2012. — Vol. 141 (suppl. 2). — P. 195–226. doi: 10.1378/chest.11-2296.
23. Kakkar V. V., Corrigan T. P., Fossard D. P. et al. Prevention of Fatal Postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. Reappraisal of results of international multicentre trial // *Lancet.* — 1977. — Vol. 1 (8011). — P. 567–569.
24. Korathanakhun P., Petpichetchian C., Petpichetchian W., Sathirapanya P. Comparison of the efficacy of fixed-dose enoxaparin and adjusted-dose unfractionated heparin in patients with cerebral venous thrombosis <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28535419> // *Clin Neurol Neurosurg.* — 2017. — Vol. 159. — P. 50–54. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.05.012.
25. Merli G., Spiro T., Olsson C. et al., Enoxaparin Clinical Trial Group. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 134 (3). — P. 191–202.
26. PCT/EP2005/003720. Aventis Pharma S.A. Method for quantitative determination specific constituting heparins or low molecular weight heparins using HPLC.
27. Planes A., Vochele N., Darmon J. — Y. et al. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: doubleblind randomised comparison of enoxaparin versus placebo // *Lancet.* — 1996. — Vol. 348. — P. 224–228.
28. Schellekens H. Biosimilar therapeutics — what do we need to consider? // *NDT Plus.* — 2009. — Vol. 2, suppl. 1. — P. i27–i36. doi: 10.1093/ndtplus/sfn177.
29. Sherman D., Albers G., Bladin C. et al., PREVAIL Investigators. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison // *Lancet.* — 2007. — Vol. 369 (9570). — P. 1347–1355. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60633-3.
30. 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 code relating to medicinal products for human use // *In Official Journal of the European Union.* — 2003. — L159. — P. 46–94.
31. Weise M., Bielsky M. C., De Smet K. et al. Biosimilars: what clinicians should know // *Blood.* — 2012. — Vol. 120 (26). — P. 5111–5117. doi: 10.1182/blood-2012-04-425744.

І. Ю. Головач

Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, Киев

БИОСИМИЛЯРЫ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ: ПОЧЕМУ ИХ МОЖНО СРАВНИВАТЬ С ОРИГИНАЛЬНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Биологически подобные лекарственные средства (биосимиляры) стали реальностью в Европейском Союзе, США и других странах, в частности в Украине. Несмотря на установленный законодательный путь для биосимиляров в Европейском Союзе с 2005 г., усиление контроля и детальное руководство по требованиям к их разработке и лицензированию, многие клиницисты неохотно рассматривают биосимиляры как вариант лечения для пациентов. Основные проблемы, возникающие в связи с биоаналоговыми препаратами, связаны с их фармакологическим качеством, безопасностью (особенно иммуногенностью), эффективностью (особенно в экстраполятивных показаниях) и взаимозаменяемостью. Четкое понимание научных принципов биологически аналогичной концепции и доступ к объективной информации о лицензированных биосимилярах имеет важное значение для врачей для принятия информированных и взвешенных решений относительно лечения пациентов. Рассмотрены вопросы возможности применения биосимиляров низкомолекулярных гепаринов в клинической практике. Приведены данные о биоэквивалентности и взаимозаменяемости биоаналогов препарата эноксапарина натрия «Фленокс» и оригинального препарата «Клексан». Качество эноксапарина натрия «Фленокс» регулируется требованиями собственной спецификации и соответствует фармакопейным требованиям. Клинические испытания подтвердили высокую эффективность и безопасность этого препарата.

Ключевые слова: биосимиляры, оригинальный препарат, взаимозаменяемость, биоэквивалентность, низкомолекулярные гепарины, «Фленокс».

I. Yu. Golovach

Clinical Hospital «Feofaniya» of the State Department of Affairs, Kyiv

**BIOSIMILARS OF LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARIN:
WHY THEY ARE COMPARABLE TO ORIGINAL BIOLOGICALS ONES**

Biologically similar medicines (biosimilars) have become common in the European Union, the United States of America and other countries, in particular in Ukraine. Despite on established legal manuals for biosimilars in the European Union since 2005 and increasing and detailed regulatory guidance on data requirements for their development and licensing, many clinicians are reluctant to consider biosimilars as a treatment option for their patients. Major concerns have been raised on biosimilars relate to their pharmaceutical quality, safety (especially immunogenicity), efficacy (particularly in extrapolated indications), and interchangeability with the originator product. A clear understanding of the scientific principles of the biosimilar concept and access to unbiased information on licensed biosimilars are extremely important for physicians to make informed and weighted decision on patient care. The possibility of using biosimilars of low molecular weight heparins in clinical practice is discussed in this article. Data on bioequivalence and interchangeability of bioanalogs of the enoxaparin sodium *Flenox* and the original drug *Clexane* are given. The quality of enoxaparin sodium *Flenox* is regulated by the requirements of its own specification and meets the pharmacopeia requirements. Clinical trials have confirmed the high efficacy and safety of this drug.

Key words: biosimilars, original preparation, interchangeability, bioequivalence, low molecular weight heparins, *Flenox*. □