

М.В. Власенко
 Вінницький національний
 медичний університет
 ім. М.І. Пирогова

ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ОРИГІНАЛЬНИХ БІОПРЕПАРАТІВ І БІОСИМІЛЯРІВ

Резюме

У статті наведено результати вивчення ефективності й безпеки інсуліну Гларгін «Фармак» порівняно з лікарським засобом Лантус СолоСтар у пацієнтів із ЦД 1-го типу. Оскільки лікарські засоби втрачають термін патентного захисту, це дає можливість розробки й виходу на фармацевтичний ринок біосимілярів, які є відтвореними версіями оригінального препарату. Враховуючи складність структури біологічних препаратів, неможливість точного відтворення технологічного виробництва, оскільки і молекула, і технології запатентовані виробником бренда, біосиміляри не є копією оригінальних препаратів, а лише подібними лікарськими засобами.

Зважаючи на це, й проведено огляд клінічних досліджень і власних результатів вивчення біосиміляра Айлар порівняно з оригінальною молекулою Гларгіну. На підставі його аналізу можна стверджувати, що досліджуваний препарат має добру переносимість, не впливає на летальні показники, не призводить до підвищення титру антитіл до інсуліну, не погіршує лабораторні показники. Інсулін Гларгін 100 ОД/мл по 3 мл у картриджі виробництва ПАТ «Фармак» має еквівалентну з препаратом Лантус СолоСтар 100 ОД/мл по 3 мл у картриджі виробництва Sanofi-Aventis ефективність у пацієнтів, хворих на ЦД 1-го типу. За період застосування цього препарату не було виявлено статистично й клінічно значущих різниць у динаміці HbA1c, глікемії натще, параметрів профілю та динаміки сумарних доз інсулінів в обох групах.

Ключові слова

Біосиміляри, генерики, інсулін, Гларгін 100, Лантус СолоСтар 100.

Інсуліни та їхні аналоги — препарати, без яких неможливо уявити лікування цукрового діабету. Вони належать до групи біофармацевтиків, тобто лікарських засобів (ЛЗ), які отримали за допомогою біотехнологій. Уже зараз можна стверджувати, що лікування низки захворювань серед широких мас населення буде залежати від можливості використовувати біотехнологічні ЛЗ, які будуть більш ефективними й безпечними, вибірково діятимуть лише на патологічні процеси в організмі людини. Закінчення терміну патентного захисту на оригінальні біопрепарати стало ключовим чинником розробки біосимілярів, які є відтворенням версії оригінальних засобів.

Оригінальний ЛЗ (новий — інноваційний препарат, бренд) — ЛЗ, який містить уперше отриману фармацевтичну субстанцію або нову комбінацію фармацевтичних субстанцій, ефективність і безпека яких підтверджені результатами доклінічних і клінічних досліджень [1]. Відтворений ЛЗ — це препарат, який містить таку саму діючу речовину або комбінацію діючих речовин у тій самій лікарській формі, що й оригінальний ЛЗ, і став застосовуватись після

закінчення дії патенту на оригінальний ЛЗ [1]. Серед них розділяють: хімічно відтворені ЛЗ, або генерики та біотехнологічно відтворені ЛЗ, або біосиміляри.

Біосиміляр (biosimilar), або «подібний біологічний лікарський продукт» — це відтворений за допомогою біотехнологій ЛЗ, схожий з оригінальним біотехнологічним ЛЗ і представлений на реєстрацію після закінчення дії патенту оригінального ЛЗ [2, 3]. Біосиміляр — це аналог біофармацевтичних ЛЗ із близькою, але неідентичною вихідною молекулою. Подібність якості, ефективності й безпеки повинна бути доведена відповідними порівняльними дослідженнями якості, доклінічними та клінічними дослідженнями [3]. Біотехнологічні (або біофармацевтичні) ЛЗ — це ЛЗ, які містять активну речовину, що виробляється біологічним джерелом або отримана з нього за допомогою біотехнологій — методів рекомбінантної ДНК [2].

Медична біотехнологія — технологія отримання лікарських продуктів, необхідних для профілактики або лікування захворювань, із живих клітин різного походження (бактерії, віруси, дріжджові гриби, культури клітин ссавців і рослин) [4]. Усі сучасні інсуліни належать до

© М.В. Власенко

класу біотехнологічних препаратів. На відміну від хімічного синтезу процес створення біологічних препаратів значно чутливіший до деталей технології (вибір та очищення субстрату, дотримання температурного режиму, використання суворо визначених концентрацій розчинів).

Уперше визначення «подібний біологічний продукт», або біосиміляр було наведено в Директиві Європейського союзу (ЄС) 2003 року (ч. 2, абз. 4) [2], яка доповнює Європейський фармацевтичний кодекс 2001 року [5]. Таким чином, біосиміляри слід відрізнити від традиційних хімічних відтворених ЛЗ, тобто генериків, які є, «по суті, аналогічними лікарськими продуктами». Відносно біотехнологічно відтворених ЛЗ зберігається термін «подібний біологічний лікарський продукт». Таким чином, терміни «генерик» і «біосиміляр» розділені.


Чим відрізняються генерики від біосимілярів? Хоча генерики та біосиміляри є відтвореними ЛЗ, ці класи препаратів принципово різні (табл. 1) через значні відмінності, які є між звичайним (хімічним) і біотехнологічним препаратом.

Складність процесу біотехнологічних виробництв полягає в тому, що він багатоетапний і включає синтез кодууючої ДНК діючої речовини; підбір вектора й монтування ДНК у геном клітини-хазяїна; експресію рекомбінантних клітин — створення банку клітин; культивування — збільшення необхідних об'ємів рекомбінантних клітин-продуцентів й отримання біологічного субстрату, який містить біотехнологічний продукт; виділення та очищення препарату; створення лікарської форми (стабілізація, стандартизація за дозою, добавки) — див. рис. 1 і 2.


Біотехнологічний процес виробництва інсуліну включає: на першому етапі ген препріну інсуліну з'єднується з вектором і вводиться в клітину-хазяїна (*E. coli* або дріжджові гриби), потім відбір рекомбінантних клітин і форму-

Таблиця 1. Відмінності хімічних (малих) молекул від біологічних

характеристика	малі молекули	біологічні препарати
розмір	низька молекулярна маса	дуже «тяжкі» молекули
структура	проста, добре вивчена	складна, гетерогенна
виробництво	повністю відтворені хімічні реакції з можливістю синтезу ідентичної копії	за участю живих організмів, неможливо копіювати
характеристика	повністю описана	повний опис поки що неможливий
стабільність	стабільні	нестабільні, чутливі до зовнішніх чинників
імуногенність	переважно неімуногенні	імуногенні



ацетамінофен
151 дальтон



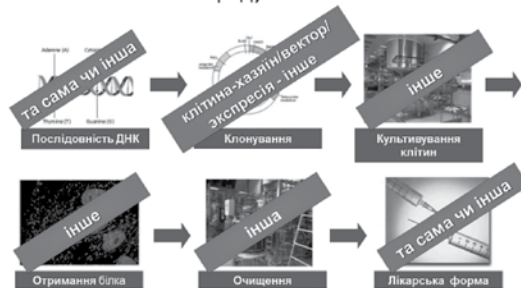
інсулін
Гларгін
6063 дальтон

Declerck et al., 2012



Рис. 1. Процес виробництва

Виготовлення біосиміляра:
різний технологічний процес призводить до отримання різних продуктів



Adapted from ¹¹Kühmann et al. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(Suppl S1):v4-v6 and ⁴⁴Trouvin. Presentation "Biological Biotech products Overview on regulatory aspects" 2008. Available at: http://www.lem-recherche.org/wp-content/uploads/2008/09/j-trouvin-01-quality-approach_bio.pdf

Рис. 2. Процес виготовлення біосиміляра

вання головного банку клітин-продуцентів — ці етапи здійснюються один раз під час розробки препарату та є власністю виробника оригінального бренду. Складні подальші процеси є також власністю виробника, і тому після закінчення терміну патенту ці речі не передаються, створюється новий ЛЗ, подібний оригінальному бренду. Відтворити «копію» біологічного продукту, без оригінальної субстанції (банк клітин), точного опису технології виробництва, оскільки вона патентується виробником бренду, неможливо. Тому важливим аспектом є контроль якості. Водночас слід відмітити й те, що інсулін є одним із найбільш «простих біотехнологічних препаратів — 51 амінокислота». Однак будь-які відхилення в технології виробництва можуть призвести до отримання інсуліну з відмінними від оригінального препарату властивостями, незважаючи на схожість первинної амінокислотної послідовності [6-8].

Нами проаналізовано фармакокінетичні характеристики препаратів рекомбінантного людського інсуліну короткої дії й середньої тривалості дії, вказаних в офіційних інструкціях. Як видно з табл. 2 і 3, препарати різних виробництв з однаковою Міжнародною непатентованою назвою (МНН) мають відмінності за часом початку, піком дії, тривалістю дії й складом додат-

Таблиця 2. Характеристика препаратів рекомбінантного інсуліну людини короткої дії різних виробників

Торговельне найменування	Початок дії	Пік дії, год	Тривалість, год	Допоміжні речовини
МНН Інсуліни короткої дії				
Актрапід НМ	Протягом 30 хв	1,5-3,5	7-8	Цинку хлорид, гліцерол (гліцерин), метакрезол, хлороводнева кислота і/або натрію гідроксид (для корекції рН), вода д/і
Хумулін Регуляр	20-30 хв	1-3	5-8	Метакрезол, гліцерол (гліцерин), вода д/і, хлороводневої кислоти розчин 10% і/або натрію гідроксиду розчин 10% (для створення необхідного рівня рН)
Інсуман Рапід ГТ	30 хв	1-4	7-9	Метакрезол, натрію дигідрофосфату дигідрат, гліцерол 85%, натрію гідроксид або хлороводнева кислота концентрована (для доведення рН), вода д/і
Генсулін Р	30 хв	1-3	до 8	Гліцерил (гліцерин), метакрезол, хлороводнева кислота або натрію гідроксид до рН 7,0-7,6, вода д/і
Фармасулін Н	20-30 хв	1-3	5-8	Метакрезол, гліцерол (гліцерин), вода д/і, хлороводневої кислоти розчин 10% і/або натрію гідроксиду розчин 10% (для створення необхідного рівня рН)

Джерела: www.rlsnet.ru, www.insulin-info.ru, www.piljulja.ru, www.ros-med.info, www.lib-med.ru, www.sanofi-aventis.ru, www.farmak.ua

Таблиця 3. Характеристика препаратів рекомбінантного інсуліну людини середньої тривалості дії

Торговельне найменування	Початок дії, год	Пік дії, год	Тривалість, год	Допоміжні речовини
МНН Інсуліни середньої тривалості дії				
Протафан НМ	1,5	4-12	24	Цинку хлорид, гліцерил (гліцерин), метакрезол, фенол, натрію гідрофосфату дигідрат, протаміну сульфат, хлороводнева кислота і/або натрію гідроксид (для коригування рН), вода д/і
Хумулін НПХ	1	2-8	18-20	Метакрезол, гліцерил (гліцерин), фенол рідкий, протаміну сульфат, натрію гідрофосфат, цинку оксид, вода д/і, хлороводневої кислоти розчин 10% і/або натрію гідроксиду розчин 10% (для створення необхідного рівня рН)
Інсуман Базал ГТ	1	3-4	11-20	Протаміну сульфат, метакрезол, фенол, цинку хлорид, натрію гідрофосфату дигідрат, гліцерил 85%, натрію гідроксид або хлороводнева кислота концентрована (для доведення рН), вода д/і
Фармасулін Н НР	1	2-8	18-20	Метакрезол, гліцерил (гліцерин), фенол рідкий, протаміну сульфат, натрію гідрофосфат, цинку оксид, вода д/і, хлороводневої кислоти розчин 10% і/або натрію гідроксиду розчин 10% (для створення необхідного рівня рН)

Джерела: www.rlsnet.ru, www.insulin-info.ru, www.piljulja.ru, www.ros-med.info, www.lib-med.ru, www.sanofi-aventis.ru, www.farmak.ua

кових інгредієнтів. Ці відмінності не можуть не впливати на біологічні властивості препаратів та клінічну ефективність терапії. Тому автоматична заміна ЛЗ у межах групи МНН без контролю неможлива.

Ще одна проблема безпеки терапії біосимілярів — це імуногенність [9]. Потенційні чинники, які сприяють розвитку імуногенних реакцій, представлено в табл. 4. Які саме ефекти *in vivo* можуть викликати зміни технології виробництва біосиміляра — передбачити неможливо. Повна ідентичність діючого білка не гарантує ідентичності ефектів ЛЗ. Імуногенні властивості препарату можуть проявитися від тривалості використання або дози. Усі біологічні продукти потенційно імуногенні.

Висновок міжнародних експертів відносно біопрепаратів однозначний — вони не можуть бути точною копією оригінального препарату, адже відрізняються структурою молекули, біологічною активністю, ефективністю, імуногенністю [6-9]. Деректива Європейського агентства щодо лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) 2004/27/ЕС, ст. 10 (ч. 4) [10] відзначає: «Якщо ... субстанція або процес виробництва «подібного біологічного лікарського продукту» відрізняються від біологічних оригінальних ЛЗ, то повинні надаватися результати власних доклінічних і клінічних досліджень».

В Україні 5 центрів при великих клінічних установах (ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київський міський клінічний ендокринологічний центр, Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр, Львівський обласний ендокринологічний диспансер, Клініка медичної академії, м. Дніпро) провели дослідження ефективності й безпеки інсуліну Гларгін (розчин 100 МО/мл по 3 мл у картриджах) виробництва ПАТ «Фармак» порівняно з препаратом Лантус Солостар (розчин 100 МО/мл по 3 мл у картриджах) виробництва Sanofi-Aventis Dentschland GmbH у пацієнтів із ЦД 1-го типу.

Мета дослідження — вивчення ефективності й безпеки інсуліну Гларгін виробництва ПАТ

Таблиця 4. Потенційні чинники розвитку імуногенних реакцій

Чинники, пов'язані з пацієнтом	Чинники, пов'язані з препаратом
Генетична схильність до автоімунної реакції	Наявність ендо- або екзогенних епізодів
Супутні автоімунні захворювання	Вплив антигенних ділянок зв'язування
Доза і тривалість лікування	Ступінь глікозилювання
Спосіб введення	Технологія виробництва і виділення цільового продукту
	Розчинність
	Приготування і зберігання

«Фармак» порівняно з лікарським засобом Лантус СолоСтар у пацієнтів із ЦД 1-го типу. Основні критерії включення відповідали вимогам: рівень С-пептиду < 1, HbA1c ≤ 10,5%, стаж захворювання цукрового діабету 1-го типу більше ніж 1 рік до включення в дослідження. Критеріями виключення були такі: відсутність кетоацидозу останні 3 місяці, гіпоглікемії — протягом 6 місяців, відсутність важких хронічних ускладнень цукрового діабету (проліферативна діабетична ретинопатія, хронічна ниркова недостатність, ампутації з приводу виразок на ногах).

Матеріали та методи

Усі пацієнти, які були включені в дослідження (n=160), отримували лікарський засіб Лантус СолоСтар виробництва Sanofi-Aventis протягом 4 тижнів, після чого були рандомізовані у 2 групи — основну й контрольну — 1:1. Хворі основної групи отримували інсулін Гларгін виробництва ПАТ «Фармак» 1 раз на день, перед сном протягом 6 місяців; пацієнти контрольної групи отримували Лантус СолоСтар виробництва Sanofi-Aventis за аналогічною схемою. Досліджувані лікарські засоби пацієнти обох груп отримували в поєднанні з інсуліном короткої дії, який вводили перед їжею (рис. 3).

Критеріями оцінки ефективності були: первинна — динаміка вмісту HbA1c наприкінці 24-тижневого курсу лікарських засобів інсулін Гларгін або Лантус порівняно з початковим; вторинна — динаміка рівня глюкози в плазмі крові; динаміка дози інсуліну; динаміка маси тіла; кількість пацієнтів, які досягли цільового рівня HbA1c; середнє значення HbA1c, яке буде досягнуто в кожній із груп. Під час оцінювання безпеки й переносимості враховували: частоту й ступінь важкості явищ гіпоглікемії, частоту побічних явищ, показники імуногенності.

За результатами клінічних досліджень отримали вірогідні дані щодо забезпечення жорсткого контролю глікемії, яка сприяє попередженню розвитку мікро- і макросудинних ускладнень у хворих на ЦД 1-го типу. Основними режимами інсулінотерапії є: багаторазові ін'єкції інсуліну короткої дії протягом доби плюс уведення один чи

два рази інсуліну пролонгованої дії та/або тривала підшкірна інфузія інсуліну. Обидва режими базуються на гнучкій адаптації замісної терапії, вживанні їжі та фізичному навантаженні.

Сучасні препарати інсуліну середньої дії, які використовують як імітацію базальної секреції, характеризуються або значним піком інсуліну після ін'єкції, або недостатністю дії для забезпечення контролю глікемії протягом усього дня. Інсулін Гларгін є аналогом інсуліну, який має більш точну імітацію режиму базальної секреції, характеризується постійністю профілю тривалого інсуліну, без значних піків і меншою варіабельністю, ніж NPH інсуліни.

У процесі дослідження з основної групи вибуло 4 пацієнти: троє осіб — за сімейними обставинами, одного хворого виключено на етапі рандомізації з приводу підвищення АЛТ/АСТ.

У дослідження було включено 82 (51,25%) чоловіків і 78 (48,45%) жінок віком від 18 до 69 років (середній вік 34 роки) з діагнозом «цукровий діабет 1-го типу». Тривалість хвороби становить від 1 до 40 років (у середньому 11 років), середній індекс маси тіла (ІМТ) хворих — 24,39 кг/м² (від 18,25 до 36,0 кг/м²); середній HbA1c дорівнював 8,13% (від 5,27 до 10,46%), усі пацієнти мали рівень С-пептиду < 1.

Аналіз однорідності груп за антропометричними й демографічними показниками довів повну однорідність основної та контрольної груп. Усі відмінності між групами за статтю, віком, масою тіла, зростом і ІМТ були статистично незначущими.

До параметрів анамнезу захворювання в пацієнтів, включених у дослідження, належали такі: тривалість хвороби, рівень HbA1c, рівень глікемії натще й титр антитіл до інсуліну (табл. 5).

На момент рандомізації, після 4-тижневого застосування інсуліну Лантус, було проведено аналіз показників глікемічного профілю та доз інсуліну. Результати дослідження початкової однорідності груп за показниками глікемії й денної дози базального інсуліну та інсулінів короткої дії довели, що на момент рандомізації групи статистично значуще не відрізнялися. Так, добова доза базального інсуліну в основній групі

Таблиця 5. Результати початкової однорідності груп

Параметри	Група	n	M	Me
Тривалість хвороби, роки	О	76	12,14	11
	К	80	11,60	10,5
HbA1c, %	О	76	7,92	7,83
	К	80	7,96	7,86
Глікемія натще, ммоль/л	О	76	10,57	10,28
	К	80	11,75	11,62
Титри антитіл до інсуліну, ОД/мл	О	76	6,89	2,52
	К	80	6,96	1,54

Примітка: О — основна група; К — контрольна група.

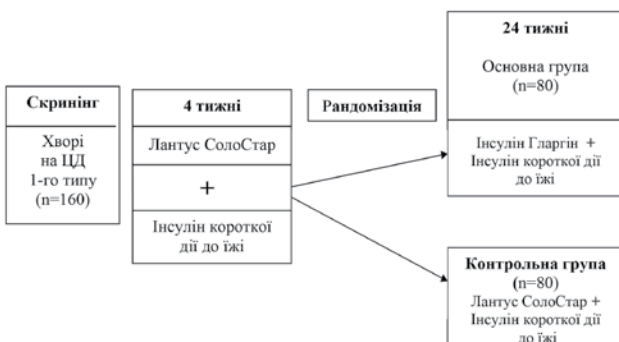


Рис. 3. Схема дослідження

становила 23,18 ОД, у контрольній — 23,69 ОД, сумарна доза інсулінів короткої дії — 28,08 і 29,56 ОД відповідно.

За фізіологічними параметрами (САТ, ДАТ, ЧСС, t° тіла) на момент рандомізації статистично значущої різниці в групах не було.

Аналіз однорідності груп за параметрами загального аналізу крові, біохімічними аналізами крові (загальний білок, креатинін, сечовина, АЛТ, АСТ, білірубін загальний і фракції, лужна фосфатаза, холестерин загальний, ЛПВЩ, ЛПНЩ, тригліцериди, натрій, калій і кальцій крові), параметрами аналізу сечі (питома вага, рН, білок, глюкоза в сечі, кетонів тіла, білірубін, уробілін, клітини, лейкоцити, еритроцити, циліндри) довів відсутність статистично значущої різниці.

Стосовно однорідності груп за супутніми захворюваннями (вегетосудинна дистонія, дисциркуляторна енцефалопатія, артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, хронічний пієлонефрит, вузловий зоб, автоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз, дисліпідемія, жировий гепатоз, хронічний холецистит, хронічний панкреатит, остеохондроз) та діабетичними ускладненнями (діабетична полінейропатія, ангіопатія нижніх кінцівок, діабетична нефропатія, непроліферативна ретинопатія, катаракта) статистично значущої різниці не було.

Згідно з протоколом дослідження, головними показниками, за якими визначали ефективність терапії й терапевтичної еквівалентності, є зміни глікозильованого гемоглобіну після завершення 24-тижневого порівняння.

Середній показник HbA1c на початковому рівні становив 7,92% в основній групі та 7,96% — у контрольній. У процесі дослідження цей показник залишався відносно стабільним і становив в основній групі 7,78% через 12 тижнів і 7,74% через 24 тижні лікування; у контрольній групі — 7,83 і 7,87% відповідно. Середня величина змін показників HbA1c варіювала в діапазоні від -0,14 до -0,17% в основній групі й від -0,12 до -0,09% у контрольній групі, демонструючи аналогічні профілі для двох груп застосування досліджуваних препаратів.

В основній групі середній рівень глюкози в крові натще становив 10,58 ммоль/л на початковому етапі й коливався в діапазоні від 8,98 до 10,27 ммоль/л у процесі лікування. У контрольній групі середній рівень глюкози в крові натще становив 11,75 ммоль/л на початковому етапі й коливався в діапазоні від 9,06 до 10,6 ммоль/л у процесі лікування. Середні зміни в середньому показнику глікемії натще варіювали в діапазоні від -0,29 до -1,60 ммоль/л в основній групі й від 0,45 до -2,63 ммоль/л у контрольній групі. Аналізуючи результати зміни глікемії натще по

візитах, можна констатувати, що рівень глікемії натще в обох групах змінювався синхронно з невеликими коливаннями від візиту до візиту. В основній групі на візиті через 6 тижнів лікування відмічено статистично значуще зниження глікемії натще порівняно з початковим рівнем, але на подальших візитах статистично значущих знижень не відмічено.

У контрольній групі спостерігали статистично значуще зниження глікемії натще на 4, 6, 8 і 10-му тижнях лікування, але на 14-му тижні статистично значущого зниження глікемії натще не було.

Визначення показників профілю вмісту глюкози в крові за сімома замірами проводилось пацієнтами самостійно за допомогою глюкометра в будь-які 3 доби протягом тижня перед візитами рандомізації й наступними візитами періоду — лікування або телефонного запиту. Отримані результати за 3 дні кожного виміру брались середньостатистичні.

Середній рівень глюкози в крові за сімома замірами для основної групи був таким: рівень глікемії до сніданку становив 7,30 ммоль/л на вихідному рівні і коливався в діапазоні від 6,96 до 7,59 ммоль/л під час лікування; рівень глюкози крові через 2 години після сніданку становив 8,31 ммоль/л на початковому рівні й коливався в діапазоні від 7,88 до 8,67 ммоль/л у процесі лікування; рівень глікемії до обіду був 8,11 ммоль/л на початку дослідження й коливався від 7,72 до 8,30 ммоль/л під час лікування; рівень глюкози в крові через 2 години після обіду був 8,46 ммоль/л, а під час лікування коливався від 8,26 до 8,76 ммоль/л; перед вечерею на початку дослідження цукор крові становив 8,18 ммоль/л й коливався від 8,03 до 8,51 ммоль/л у процесі лікування; рівень глікемії через 2 години після вечері становив 8,64 ммоль/л на початковому етапі і 8,07-8,53 ммоль/л під час отримання досліджуваного препарату; рівень глюкози в крові перед сном змінився від 8,66 до 7,85-8,22 ммоль/л під час лікування.

У контрольній групі середнє значення рівня глюкози в крові за сімома точками заміру було аналогічним. Отримані результати загалом показали, що рівень глюкози в крові в кожній із точок виміру змінювався незначно за період лікування відносно початкового рівня як в основній, так і в контрольній групі, а добовий профіль глікемії був аналогічним в обох групах лікування. Рівні параметрів глікемічного профілю коливались відносно початкового значення клінічно незначуще, що дозволяє зробити висновок про належний контроль даних параметрів під час приймання досліджуваних препаратів.

Оцінка маси тіла проводилась на всіх візитах, і аналіз результатів спостереження доводить,

що маса тіла в обох групах змінювалась статистично незначуще.

Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня HbA1c < 7%, в основній групі становила 21,05% через 12 тижнів лікування і 27,11% через 24 тижні лікування; у контрольній групі — 25 і 26,25% відповідно. На підставі отриманих результатів аналізу можна зробити висновок, що частка пацієнтів, які досягли цільового рівня HbA1c < 7% на початковому етапі й під час лікування, змінювалась клінічно незначуще.

Пацієнти були також ранжировані щодо дослідження рівня HbA1c < 8%. Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня HbA1c < 8,0%, в основній групі становила 55,26% через 12 тижнів лікування та 61,48% через 24 тижні лікування. У контрольній групі відповідно ці показники становили 57,56 і 50,0% (табл. 6).

Доза інсуліну короткої дії та базального коригувалась протягом дослідження залежно від значень показників глікемії. Середня призначена доза базального інсуліну на початковому етапі в основній групі становила 23,18 ОД, а в контрольній — 23,69 ОД. До кінця лікування (24-й тиждень) доза базального інсуліну в основній групі становила 23,34 ОД, а в контрольній — 23,84 ОД. Таким чином, доза базального інсуліну в обох групах і між ними статистично й клінічно значуще не змінювалась, і рівень був аналогічним в обох групах лікування.

Середня сумарна доза інсуліну короткої дії на візиті рандомізації в основній групі становила 28,08 ОД, а в контрольній — 29,56 ОД. До кінця лікування доза контрольного інсуліну відповідно була 28,24 і 29,8 ОД. Таким чином, сумарна доза інсуліну короткої дії в обох групах значно не змінилась, і рівень був аналогічним в обох групах.

Частка пацієнтів, яким не змінювали дозу базального інсуліну, в основній групі становила 32,6%, у контрольній — 34,1%. Доза болюсного інсуліну не змінювалась у 64,4% пацієнтів в основній групі і 65,0% пацієнтів контрольної групи.

Таблиця 6. Результати аналізу дослідження цільового рівня HbA1c<8%

Візит	Категорія за HbA1c	Основна група		Контрольна група		p
		n	%	n	%	
Візит 3	<8%	44	57,89	44	55	0,749
	≥8%	32	42,11	36	45	
	Усього	76	100	80	100	
Візит 7	<8%	42	55,26	46	57,5	0,872
	≥8%	34	44,74	34	42,5	
	Усього	76	100	80	100	
Візит 10	<8%	47	61,84	40	50	0,150
	≥8%	29	38,16	40	50	
	Усього	76	100	80	100	

Примітка. Показник p вираховано за допомогою точного критерію Фішера.

Аналіз терапевтичної еквівалентності. Головним параметром є зміна HbA1c через 24 тижні лікування порівняно з початковим рівнем. Вибір головного параметра базується на європейських і національних рекомендаціях. Так, згідно з керівництвом щодо клінічного вивчення цукрознижувальних лікарських засобів і європейським керівництвом щодо клінічного вивчення медичних продуктів при профілактиці й лікуванні цукрового діабету у хворих на ЦД, первинний аналіз включає оцінку зниження HbA1c порівняно з початковим рівнем при застосуванні досліджуваного препарату й препарату порівняння. В європейському керівництві додатково вказується на те, що початкове значення HbA1c повинно бути включено в аналіз як коваріація. Тому порівняння груп щодо зміни HbA1c було виконано за допомогою коваріаційного аналізу, а його результати, отримані під час контрастного аналізу, довели правомірність проведеного аналізу.

На основі терапевтичної еквівалентності можна констатувати, що інсулін Гларгін по 3 мл у картриджах виробництва ПАТ «Фармак» не поступається за ефективністю лікарському засобу Лантус СолоСтар 100 ОД/мл по 3 мл у картриджах виробництва Sanofi-Aventis у пацієнтів із ЦД 1-го типу за основними параметрами дослідження.

Аналіз оцінки переносимості щодо динаміки основних фізіологічних і біохімічних показників встановив, що переносимість добра, а негативного впливу застосування препаратів виявлено не було.

Загальна частота розвитку всіх типів гіпоглікемії становила 61,25% (49 пацієнтів, 294 епізоди) в пацієнтів основної групи; 62,5% у пацієнтів контрольної групи (50 пацієнтів, 281 епізод). Практично всі випадки гіпоглікемії мали легкий ступінь тяжкості, не вимагали медикаментозного втручання й госпіталізації. Однак частина пацієнтів для ліквідації гіпоглікемії приймали глюкозу перорально (221 епізод, 75% від усіх епізодів основної групи і 199 епізодів, 70,8% від усіх епізодів у контрольній групі).

У контрольній групі в одного пацієнта було зареєстровано один серйозний випадок побічної дії — гіпоглікемію високого ступеня, яка не пов'язана з препаратом, пацієнт не прийняв їжу.

Оцінка імуногенних властивостей досліджуваного препарату проводилась за динамікою титру антитіл до інсуліну. Відомо, що інсулінотерапія може викликати утворення антитіл до інсуліну, і це залежить від дози, тривалості застосування, техніки виготовлення, а також від самої субстанції.

Для визначення імуногенності досліджуваних препаратів визначався титр антитіл до ін-

суліну на 1-му (до початку дослідження й після підписання інформованої згоди), 3-му (до початку приймання досліджуваного препарату) та 10-му візитах (після закінчення приймання досліджуваного препарату), а також на візиті через 6 місяців (11-й візит) після закінчення дослідження. Однак слід пам'ятати те, що пацієнти продовжували отримувати й інсулін короткої дії, а отже, імуногенні властивості інсулінотерапії носять комбінований характер. Препарат інсуліну короткої дії не змінювався протягом усього дослідження.

Результат аналізу на наявність антитіл до інсуліну на візиті 1 показав, що позитивні результати були отримані в 49 (64,5%) пацієнтів основної і 52 (65,0%) пацієнтів контрольної групи, хоча хворі із цукровим діабетом 1-го типу були на різних інсулінах. Титр антитіл коливався від 0,4 до 48,0 Од/мл в основній і від 0,4 до 51,8 Од/мл — у контрольній групі. Високий титр антитіл (>10 Од/мл) спостерігався в 5 (10,2%) пацієнтів основної та 9 (17,3%) пацієнтів контрольної групи. Високий рівень антитіл не супроводжувався високим рівнем HbA1C, який був нижче від 8,0% у 9 пацієнтів, а в 5 пацієнтів не перевищував 9%.

На початковому рівні (візит 3) і на тижні 24 (візит 10) істотних змін за кількістю пацієнтів, в яких були виявлені антитіла до інсуліну, не спостерігалось. Загалом спостерігалось статистично значуще зниження титру антитіл до інсуліну порівняно з початковими даними як в основній, так і в контрольній групах. У 9 (11,8%) пацієнтів основної й 10 (12,5%) пацієнтів контрольної групи на візиті 10 спостерігалось підвищення рівня титру антитіл до інсуліну у 2 й більше разів. Істотних змін у рівнях HbA1c або в дозуванні інсуліну в пацієнтів із позитивними результатами аналізу на утворення антитіл протягом періоду дослідження відзначено не було. Окрім того, клінічно значущих ПЯ/ПР, пов'язаних з утворенням антитіл, не спостерігалось.

Через 6 місяців після закінчення дослідження (візит 11) титр антитіл до інсуліну було визначено в 69 пацієнтів основної і 71 пацієнта контрольної групи. Високий титр антитіл (>10 Од/мл) спостерігався в 10 (14,5%) пацієнтів основної та 15 (21,1%) пацієнтів контрольної групи. Підвищення рівня антитіл до інсуліну на візиті 11, порівняно з початковими даними, спостерігалось в 10 (14,5%) пацієнтів основної і в 10 (14,1%) пацієнтів контрольної групи.

Через те, що досліджуваний препарат призначався на візиті 3 (момент рандомізації) для оцінки імуногенності, при випробуванні препарату важливою є зміна цього параметра в період між візитом 3 і візитом 10, а також між візитом 3 і візитом 11.

Результати аналізу динаміки титру антитіл до інсуліну в обох групах за допомогою методів описової статистики наведено в табл. 7.

Оцінка значущості зміни титру антитіл до інсуліну була виконана за допомогою критерію знакових рангів Вілкоксона для контрольної групи відповідно до результатів перевірки нормальності розподілу різниць (B3-B10) за допомогою критерію Шапіро – Уїлка. Результати наведено в табл. 8 для основної групи й табл. 9 для контрольної групи.

Також було виконано порівняння динаміки титру антитіл до інсуліну в групах за допомогою критерію Манна – Уїтні. Результати наведено в табл. 10.

На візиті через 6 місяців рівень антитіл в основній і контрольній групах клінічно значуще не змінився порівняно з 3-м і 10-м візитами.

Ґрунтуючись на результатах аналізу, представлених у табл. 8 і 9, можна констатувати те, що застосування досліджуваних препаратів призвело до статистично значущого зниження титру антитіл до інсуліну порівняно з вихідним станом як в основній, так і контрольній групах.

Таблиця 7. Результати аналізу динаміки титру антитіл (Од/мл) до інсуліну

Група	Візит	n	M	Me	CO	МІН.	МАКС.
Основна	Візит 1	76	5,94	1,715	9,26	0,4	48
	Візит 3	76	6,89	2,52	11,11	0,4	54,4
	Візит 10	76	4,71	1,105	7,30	0,4	34,7
	Візит 11 (6 мес.)	69	6,23	1,64	9,81	0,4	46,1
	[B3-B10]	76	-2,18	-0,4	8,04	-29,3	33,12
Контрольна	Візит 1	80	7,09	1,66	11,62	0,4	51,8
	Візит 3	80	6,96	1,535	11,88	0,4	50
	Візит 10	80	5,69	1,18	10,13	0,4	40
	Візит 11 (6 мес.)	71	5,87	1,82	9,55	0,4	43,72
	[B3-B10]	80	-1,27	-0,16	7,66	-30,3	35,02

Таблиця 8. Результати оцінки значущості динаміки титру антитіл до інсуліну в основній групі за допомогою критерію знакових рангів Вілкоксона

Пара порівняння	Z	p-значення	Висновок про значущість відмінностей*
Антитіла до інсуліну [B3] & Антитіла до інсуліну [B10]	-3,465	0,001	Вірогідні

Примітка. * — Висновок зроблено за рівня значущості 0,05.

Таблиця 9. Результати оцінки значущості динаміки кількості антитіл до інсуліну в контрольній групі за допомогою критерію знакових рангів Вілкоксона

Пара порівняння	Z	p-значення	Висновок про значущість відмінностей*
Антитіла до інсуліну [B3] & Антитіла до інсуліну [B10]	-2,302	0,021	Вірогідні

Примітка. * — Висновок зроблено за рівня значущості 0,05.

Таблиця 10. Результати порівняння груп за динамікою титру антитіл до інсуліну за допомогою критерію Манна — Уїтні

Параметр	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	p-значення	Висновок про значущість відмінностей*
Динаміка титру антитіл до інсуліну з 3-го по 10-й візит	2683	5609	-1,266	0,206	Незначущі

Примітка. * — Висновок зроблено за рівня значущості 0,05.

Це свідчить про добру переносимість і порівняно низьку імуногенність досліджуваних препаратів. Також, ґрунтуючись на результатах порівняння груп із табл. 10, можна констатувати, що відмінності між групами за динамікою титру антитіл до інсуліну були статистично незначущими, що свідчить про однакову імуногенність досліджуваних препаратів.

На підставі виконаного аналізу можна стверджувати те, що досліджуваний препарат мав добру переносимість, не впливав на летальні показники, не призводив до підвищення титру антитіл до інсуліну, не погіршував лабораторні показники.

Висновки

Досліджуваний інсулін Гларгін 100 ОД/мл по 3 мл у картриджі виробництва ПАТ «Фармак» має еквівалентну з інсуліном Лантус СолоСтар 100 ОД/мл по 3 мл у картриджі виробництва Sanofi-Aventis ефективність у пацієнтів із ЦД 1-го типу. За період застосування цього препарату не було виявлено статистично й клінічно значущих відмінностей у динаміці HbA1c, глікемії натще, параметрів профілю та динаміки сумарних доз інсулінів в обох групах.

Список використаної літератури

1. Биотехнология. Принципы и применение / Под ред. И. Хиггинса и др. / Пер. с англ. — М., 1988.
2. 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.
3. Наказ МОЗ № 460 від 23.07.2015.
4. Report medicines in development — Biotechnology // PhRMA. — 2006.
5. The European Parliament and the Council of the European Union (2001) 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 //In Official Journal of the European Union. — 2001. — L311. — P. 67-128.
6. Home P. Biosimilar insulins // Diabetes Voice. — 2011. — № 56 (2). — P. 41-43.
7. Schellekens H. Biosimilar therapeutics — what do we need to consider? // NDT Plus. — 2009. — № 2 (Suppl 1). — i27-i36. doi: 10.1093/ndtplus/sfn177.
8. Kuhlmann M., Marre M. Lessons learned from biosimilar epoetins and insulins // Br J. Diabetes Vase Dis. — 2010. — № 10. — P. 90-97.
9. Roger S.D. and Ashraf M. Biosimilars: Opportunity or Cause for Concern? // J. Pharm. Pharmaceut. Sei. — 2007. — № 10 (3). — P. 405-410.
10. The European Parliament and the Council of the European Union (2004) 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 // In Official Journal of the European Union. — 2001. — L1 36. — P. 34-57.

Надійшла до редакції 22.12.2017

COMPARATIVE STUDY OF THE ORIGINAL BIOPHARMACEUTICALS AND BIOSIMILARS

M.V. Vlasenko

Abstract

The article presents the results of the study of the effectiveness and safety of Insulin glargine «Farmak» in comparison with the drug Lantus SoloStar in patients with type 1 diabetes. As medicines lose the patent protection term, it enables the development and launch of biosimilar products in the pharmaceutical market, which are reproduced versions of the original drug. Given the complexity of the structure of biological products, the impossibility of accurate reproduction of technological production, since both the molecule and technology are patented by the brand, biosimilars are not a copy of the original drugs, but only similar drugs. Considering the above mentioned, an overview of clinical studies and own results of the study of the Aylar biosimilar compared to the original glargine molecule was conducted. On the basis of the analysis, it can be claimed that the study drug has good tolerance, does not affect fatalities, does not lead to an increase in the antibody titer to insulin, does not impair laboratory performance. Insulin glargine 100 U/ml per 3 ml in a cartridge produced by PJSC «Farmak» are equivalent to Lantus SoloStar 100 U/ml per 3 ml in a cartridge produced by Sanofi-Aventis in patients with type 1 diabetes. During the period of application of the drug, no statistically and clinically significant differences in the dynamics of HbA1c, onset glycemia, profile parameters, and dynamics of total doses of insulin in both groups were found.

Keywords: biosimilar, generics, insulin, Glargine 100, Lantus SoloStar 100.