

Біосиміляри. Питання безпеки їх застосування

О.В. Матвєєва, В.Є. Бліхар, В.П. Яйченя

Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

У статті згадуються питання термінології біологічних лікарських засобів, розглянуто проблеми безпеки їхнього застосування, а також роз'яснено специфіку фармаконагляду за біосимілярами.

Ключові слова: біологічні лікарські засоби, біосиміляри, імуногенність біосимілярів, регулярно оновлювані звіти з безпеки, фармаконагляд за біосимілярами.

За походженням усі лікарські засоби поділяються на хімічно синтезовані й отримані з біологічної сировини. Залежно від того, нова це сполука чи її аналог, розрізняють оригінальні та подібні до них препарати, серед останніх, у свою чергу, існують генерики та біологічно подібні лікарські засоби (біосиміляри).

Серед хімічних лікарських засобів доля генериків досить значна. Згідно з даними звіту про сектор генериків на фармацевтичних ринках країн Європейського Союзу (ЕС) (Generic Pharmaceuticals, 2009), у 2007 р. частка генериків на фармацевтичному ринку Великобританії становила 65%, Німеччини — 54%, Нідерландів — 50%. Доля призначень генеричних лікарських засобів у Великобританії є однією з найбільших серед країн Європи: у 2010 р. вона становила 83% (Jack A., 2010). У США частка призначень генериків збільшилася за 10 років (з 2000 до 2010 р.) з 57 до 75% (IMS Institute, 2010). У Росії доля генеричних препаратів у 2010 р. була ще більшою і становила 87% (Петров Я., 2011), а в Україні — 89% (Чумак В., 2011).

Закінчення минулого та початок нинішнього століття характеризується стрімким розвитком сучасних біотехнологічних процесів у фармацевтиці; їхні продукти все активніше впроваджуються у медичну практику. Згідно з прогнозом Unique Reports for Commercial Help (URCH), у 2016 р. частка біосимілярів становитиме 2,6%, а у 2020 р. — 10% світового ринку біологічних лікарських засобів (Norman P., 2010).

Питання термінології

До біопрепаратів належать гормони, цитокіни, фактори згортання крові, моноклональні антитіла, ферменти, колонієстимулюючі фактори, вакцини, а також препарати, створені з клітин і тканин, які містять біологічні білки, та препарати, отримані за допомогою генно-інженерних та інших технологій (Вікторов О.П., 2011). Біологічні лікарські засоби, подібно до хімічних, також поділяються на оригінальні та подібні до них препарати, однак при цьому біологічно подібні лікарські засоби аж ніяк не можна назвати генериками.

Згідно з визначенням Європейської агенції з лікарських засобів (European Medicines Agency — EMA), генеричним

вважається лікарський засіб, якісний і кількісний склад активних речовин та лікарська форма якого ідентичні референтному препарату, а його біоеквівалентність референтному препарату доведена відповідними дослідженнями біодоступності (The European Parliament and the Council of the European Union, 2001).

Основною особливістю відтворених аналогів хімічних лікарських засобів — генериків — є ідентичність хімічної структури їх діючої речовини оригінальним лікарським засобам. При цьому необхідно зазначити, що генерики повинні співпадати за фармакологічним профілем та клінічною ефективністю з оригінальним лікарським засобом. За умови доведення біоеквівалентності генерика оригінальному препарату (взаємозамінності) клінічні дослідження зазвичай не є обов'язковою умовою перебування генериків на фармацевтичному ринку.

На відміну від класичних генериків, біосиміляри не є точним віддзеркаленням оригінальних біологічних лікарських засобів, оскільки розмір і складність структури молекули діючої речовини, а також характер виробничого процесу не дають можливості відтворити точну копію, а тільки подібний до біологічного лікарський засіб. Такі відмінності можуть вплинути на ефективність та безпеку біоподібних лікарських засобів, що потребує особливих підходів щодо вирішення питань їх виведення на фармацевтичний ринок, а також подальшого спостереження за такими продуктами при їх широкому медичному застосуванні (Chirino A.J., Mire-Sluis A., 2004; Schellekens H., 2004c; Crommelin D. et al., 2005).

Слід також зазначити, що у світі існує декілька різних назв для біосимілярів. Так, EMA називає їх «similar biological medicinal products», або «biosimilars», Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) — «follow on protein products», а Всесвітня організація охорони здоров'я — «similar biotherapeutic products».

Мікрогетерогенність біосимілярів

Коли йдеться про біосиміляр, перш за все слід зауважити, що це продукт біологічного походження. Згідно з ЕМА,

біологічний лікарський препарат — це препарат, активною субстанцією якого є біологічна складова, яка продукується чи екстрагується із біологічного джерела, для характеристики та визначення якості якої необхідний комплекс фізико-хіміко-біологічних випробувань, опис процесу виробництва та його контролю (The European Parliament and the Council of the European Union, 2001). А біосиміляр — це версія уже зареєстрованого біологічного лікарського засобу (референтний лікарський засіб) із доведеною на основі всебічного порівняння подібністю фізико-хімічних характеристик, ефективності та безпеки (Committee for medicinal products for human use, 2005b).

Біологічні лікарські засоби отримують із живих клітин або організмів, тому вони складаються з відносно великих і дуже складних молекулярних субстанцій, які складно повністю охарактеризувати за допомогою доступних на сьогодні аналітичних методів. Відмінності хімічних та біологічних лікарських засобів пов'язані з багатьма чинниками. Основними серед них є особливості структури молекули та процесу виробництва (таблиця).

Таблиця Відмінності біологічного лікарського засобу та хімічного лікарського засобу за молекулярними властивостями і складністю виробництва (Bols T., 2008)

Показник	Лікарський засіб	
	біологічний	хімічний
Молекула	Розмір	
	велика	мала
	Структура	
	складна	проста
Виробництво	Стабільність	
	нестабільна	стабільна
	Модифікація	
Характеристика	багато опцій	чітко визначена
	Унікальний ланцюг живих клітин — неможливо відтворити точну копію	Прогнозований хімічний процес — дає можливість відтворити точну копію
Характеристика	Неможливо повністю охарактеризувати	Легко повністю охарактеризувати

Оскільки біологічна система, яка застосовується у процесі виробництва біологічних лікарських засобів, є мінливою,

кінцевий продукт процесу, тобто препарат, також буде мати деякий ступінь мішлливості (мікрогетерогенності). Це стосується не лише біосимілярів, а й оригінальних біологічних лікарських засобів, різні серії яких можуть відрізнятися одна від одної.

Підтвердженням цьому може бути ситуація, яка склалася стосовно одного з препаратів епоетину альфа, коли незначні зміни виробничого процесу призвели до виникнення у деяких пацієнтів нейтралізуючих антитіл не лише до самого препарату, а й до ендogenous еритроетину, внаслідок чого у них розвинулася аплазія кісткового мозку (Casadevall N., 2002; Casadevall N., 2003; Schellekens H., 2004b; Schellekens H., 2005). Хоча причина цього остаточно не з'ясована, однією з версій вважається взаємодія між непокритими гумовими корками і новим стабілізатором, що використовувався для виготовлення лікарських засобів (Boven K. et al., 2005a; b; Kromminga A., Schellekens H., 2005). Пізніше ця гіпотеза була поставлена під сумнів як та, що має обмежену біологічну правдоподібність та не має відповідних статистично-аналітичних доказів (Schellekens H., Jiskoot W., 2006). Якими б не були фактичні причини, цей випадок вказує на величезне значення будь-яких, навіть незначних, змін у процесі розробки та виробництва біологічних лікарських засобів, що впливає на їх ефективність та безпеку (Roger S.D., Mikhail A., 2007).

Внаслідок існування неминучих відмінностей у виробничих процесах біосимілярів та оригінальних біологічних лікарських засобів (використання різних експресійних систем, процесів ферментації та очистки, допоміжних речовин тощо), біосиміляри та референтні (оригінальні) лікарські засоби не будуть строго ідентичними (Schellekens H., 2002a; Chirino A.J., Mire-Sluis A., 2004; Kuhlmann M., Covic A., 2006). Таким чином, біосиміляри не є генериками, оскільки генерики структурно ідентичні до референтного лікарського засобу, а біосиміляри — структурно подібні до референтного лікарського засобу.

Тому основним завданням, що стоїть перед виробником біосимілярів, є доведення достатньої подібності щодо ефективності та безпеки оригінальному лікарському засобу, а також відповідної якості виробничих циклів і самого продукту (Schellekens H., 2004c; Crommelin D. et al., 2005), оскільки існуючі відмінності можуть стати причиною недостатньої ефективності та підвищеної небезпеки біосимілярів (Schellekens H., 2002b; Roger S.D., 2006).

Проблеми безпеки біологічних лікарських засобів

Найбільш важливі проблеми безпеки біологічних лікарських засобів пов'язані з їх імуногенністю (Schellekens H., 2004a; Schellekens H., Casadevall N., 2004; Kessler M. et al., 2006; Locatelli F., Roger S., 2006). Усі біофармацевтичні препарати є біологічно активними молекулами, отриманими з живих клітин, які здатні викликати імунну відповідь. Імуногенний потенціал таких лікарських засобів важко передбачи-

ти за допомогою хімічного чи структурного аналізу (Schellekens H., 2002b). Однак існують певні фактори, які потенційно можуть зумовити імуногенний потенціал лікарського засобу. Наприклад, наявність домішок у кінцевому продукті, структурні зміни в результаті виробничого процесу та/чи умов зберігання можуть підвищити імуногенність. Тому процедури контролю якості, інтегровані у процес виробництва, мають першочергове значення для забезпечення продукції стабільної якості (Kessler M. et al., 2006).

Шлях введення біопрепаратів також може вплинути на їх імуногенність. Наприклад, внутрішньовенне введення є менш імуногенним, ніж внутрішньом'язове і підшкірне (Schellekens H., Casadevall N., 2004; Kessler M. et al., 2006). Певні фактори з боку організму пацієнта також зумовлюють імуногенність лікарського засобу. Серед них особливе значення мають генетичний фон, тип основного захворювання, супутня патологія та імунний статус пацієнта (Schellekens H., 2002b).

Імуногенність лікарського засобу має різні прояви. Поява антитіл до лікарського засобу може стати причиною виникнення різних побічних реакцій імунного генезу, крім того, наслідком імуногенності є недостатня ефективність або навіть відсутність ефективності біопрепарату. Останнє буває досить важко ідентифікувати, оскільки пацієнти, наприклад, можуть розцінити таку ситуацію як власну нечутливість до нього (Schellekens H., 2002b; Roger S.D., 2006).

Імуногенність вже була виявлена у цілої низки біопрепаратів. Наприклад, поява нейтралізуючих антитіл до інтерферону бета, який використовується у терапії розсіяного склерозу, стала причиною відмови багатьох пацієнтів від лікування (Hartung N.P. et al., 2005; Malucchi S. et al., 2005). Такі антитіла знижують біодоступність цитокінів, що призводить до зменшення клінічної ефективності цих препаратів (Deisenhammer F. et al., 2004). Поява нейтралізуючих антитіл до фактора росту і розвитку мегакаріоцитів стала причиною припинення його клінічного випробування після того, як у 13 із 325 здорових добровольців розвинулася медикаментозна тромбоцитопенія (Li J. et al., 2001; Haznedaroglu I.C. et al., 2002).

Оптимальним засобом з'ясування безпеки та ефективності біосимілярів є проведення клінічних випробувань та подальший тривалий моніторинг препаратів при їх медичному застосуванні. Тому фармаконагляд стає ще більш важливим фактором при оцінці безпеки біопрепаратів, особливо біосимілярів (Kavanaugh A., Keystone E.C., 2003).

Створення єдиної настанови, яка містила б вимоги до усіх класів біосимілярів, практично неможливе у зв'язку з їхньою складністю. А тому регуляторні агентства (наприклад ЕМА) створюють окремі настанови з питань доклінічних та клінічних випробувань біосимілярів (Kavanaugh A., Keystone E.C., 2003) включно із виробничим процесом і контролем якості та класифікаційні настанови. Наприклад, настано-

ви Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) для біосимілярів рекомбінантного гормону росту людини, інсуліну, епоетину альфа та ін. (Committee for Medicinal Products for Human Use, 2006). Клінічні дослідження біосимілярів можуть проводитися лише за умови застосування затвердженого референтного препарату в якості контролю і включати доклінічні та клінічні випробування. Однак вимоги, відображені у кожній настанові, підтверджують і демонструють складність відтворення молекули кожного класу біосимілярів. Так, наприклад, для біосимілярів інсуліну не вимагається проведення досліджень ефективності їх застосування, оскільки це відносно прості протеїнові молекули. У цьому разі достатнім може бути лише надання фармакодинамічних та фармакокінетичних даних для доведення їх біоеквівалентності оригінальному лікарському засобу. Водночас для епоетину альфа, молекула якого багато складніша порівняно з інсуліном чи навіть соматропіном, для виявлення його потенційної імуногенності та безпеки застосування існує необхідність проведення як мінімум двох рандомізованих контрольованих досліджень із залученням ≥ 300 пацієнтів. Перше з них має бути проведене до реєстрації, а друге — після реєстрації лікарського засобу і тривати ≥ 12 міс. Настанова ЕМА для біосимілярів епоетину містить також специфічну вимогу включати до плану з фармаконагляду оцінку випадків парціальної червоноклітинної аплазії при їхньому застосуванні. Однак вибірка із 300 пацієнтів може бути недостатньою для виявлення цього доволі рідкісного ускладнення, особливо якщо відбулися зміни у виробничому процесі.

Отже, перш ніж бути допущеним на фармацевтичний ринок, будь-який біосиміляр оцінюється шляхом всебічного порівняння з референтним (оригінальним) лікарським засобом, у тому числі порівняння профілю якості та даних доклінічних і клінічних досліджень із метою доведення подібності їх фізико-хімічних характеристик, безпеки та ефективності.

Слід зазначити, що таке ж всебічне порівняння проводиться у тому разі, коли відбулися зміни у процесі виробництва оригінального біологічного лікарського засобу. Такі зміни впроваджуються доволі часто протягом життєвого циклу лікарського засобу (наприклад, для покращання якості чи збільшення виходу лікарського засобу). Тому профіль якості біологічного лікарського засобу може оцінюватися протягом усього життєвого циклу, однак він буде вважатися зіставним із лікарським засобом до внесення змін доти, поки вплив таких змін на безпеку та ефективність виключається.

При здійсненні фармаконагляду усі зусилля заявника мають бути спрямовані на виявлення так званих важливих ризиків та вживання заходів щодо їх мінімізації. До важливих ризиків належать ті, що можуть вплинути на співвідношення ризик/користь лікарського засобу та зменшити користь від його застосування.

Яким же чином це реалізувати?

Регулярно оновлювані звіти з безпеки біосимілярів

По-перше, здійснення рутинного фармаконагляду є обов'язковою умовою перебування біосимілярів на ринку. Рутинний нагляд передбачає збір спонтанних повідомлень про випадки побічних реакцій біосимілярів та надання регулярно оновлюваних звітів з безпеки (Periodic safety update reports/PSUR).

Однак метод спонтанних повідомлень має певні недоліки, серед яких найбільш значущими для біосимілярів є недовідомлення; відсутність даних про експозицію пацієнтів; труднощі при встановленні причинно-наслідкового зв'язку (Meuboom R.H. et al., 1997). Наприклад, було виявлено ризик виникнення лімфоми у пацієнтів, які страждають запальними захворюваннями кишечника та лікуються інфліксимабом, але як правильно оцінити цей факт, коли одночасно ці хворі застосовують й інші імуносупресивні препарати (Jones J.L., Loftus E.V. Jr, 2007)? Перехід від одного біологічного препарату на його біологічний аналог може ще більше ускладнити оцінку побічних реакцій, особливо відстрочених. Саме тому заміна одного біологічного препарату на інший, з точки зору фармаконагляду, не повинна відбуватися без чіткої аргументації (Giezen T.J. et al., 2009).

Незважаючи на недоліки, метод спонтанних повідомлень і надалі залишатиметься важливим інструментом у виявленні побічних реакцій, особливо нових, рідкісних та серйозних (Hazell L., Shakir S.A., 2006).

Основною метою складання PSUR будь-якого лікарського засобу є надання регуляторному органу актуальної на визначений момент часу інформації з безпеки застосування препарату в усіх країнах, де він дозволений до медичного застосування. Однак PSUR біосимілярів має свої особливості. При складанні PSUR біосимілярів слід звернути увагу на безпеку інших біологічних лікарських засобів із тією ж активною речовиною. Необхідно врахувати той факт, що попередження про небезпеку у науковій пресі чи мас-медіа можуть ініціювати значне збільшення кількості повідомлень про побічні реакції біологічних лікарських засобів (Pariente A. et al., 2007). Також слід ретельно проаналізувати випадки імуногенності лікарського засобу, особливо ті, де йшлося про відсутність його ефективності (Shankar G. et al., 2007).

Важливого значення набувають такі розділи PSUR біосимілярів, як «План управління ризиками» (ПУР) та «Аналіз співвідношення ризик/користь». Слід зазначити, що ПУР є обов'язковою складовою документів, які подаються на реєстрацію біосимілярів, що підкреслює його значущість для цієї групи лікарських засобів (European Commission, 2008). ПУР спрямований на більш активне управління ризиками, що властиві для певного лікарського засобу, та складається з двох частин: перша містить специфікацію з безпеки та план щодо фармаконагляду,

у другій описуються заходи для мінімізації ризиків.

Специфікація з безпеки резюмує профіль безпеки лікарських засобів у певний момент часу згідно з аналізом доклінічних та клінічних досліджень, а також післяреєстраційних даних. У цьому розділі надається короткий опис виявлених важливих ризиків (тих, де чітко встановлено причинно-наслідковий зв'язок між побічними реакціями та застосуванням лікарських засобів), потенційних ризиків (коли чіткий зв'язок між побічними реакціями та лікарським засобом відсутній, однак існують асоціації, гіпотези, які не виключають цього зв'язку. Це можуть бути, наприклад, реакції, зумовлені фармакологічними властивостями лікарських засобів, які не були виявлені на етапі дореєстраційних досліджень) та важливої відсутньої/недостатньої інформації щодо безпеки лікарських засобів (наприклад відсутність даних щодо застосування лікарських засобів у певних популяціях пацієнтів у дореєстраційний період тощо). Специфікація з безпеки є підґрунтям для складання та надання плану з фармакологічного нагляду та оцінки необхідних дій з мінімізації ризиків, а також за необхідності — плану з мінімізації ризиків.

План з фармаконагляду — опис (додаткової) діяльності заявника для подальшого виявлення і оцінки потенційних ризиків, що передбачає дії щодо виявлених питань/проблем з безпеки (їх визначення та характеристику). План із фармаконагляду біосимілярів може складатися з таких розділів: рутинний фармаконагляд; додаткові дії з фармаконагляду; план дій.

Якщо у післяреєстраційний період не виникло питань чи проблем щодо безпеки лікарського засобу, то достатнім є здійснення рутинного фармаконагляду. Останнє передбачає рутинну взаємодію заявника лікарського засобу з працівниками системи охорони здоров'я, пацієнтами, іншими джерелами інформування щодо збору повідомлень методом спонтанного репортування, аналізу отриманої інформації, виявлення сигналів, їх підтвердження, а також своєчасне репортування з безпеки до регуляторного органу, створення та надання PSUR.

Однак якщо у післяреєстраційний період виявлено проблеми безпеки застосування лікарського засобу, виникає необхідність додаткових дій із фармаконагляду. Такою додатковою діяльністю може бути посилення рутинного нагляду шляхом розробки стандартизованих форм репортування про побічні реакції лікарського засобу, які потребують посиленої уваги, чи шляхом стимуляції репортування. Додаткові заходи можуть передбачати проведення активного нагляду шляхом: моніторингу (рецептурного, стаціонарів) у визначених реперних точках; аналізу даних реєстрів та баз даних. До додаткових методів належать і фармакоепідеміологічні дослідження (обсерваційні, з використанням баз даних, моніторингу явищ при застосуванні лікарського засобу), клінічні дослідження тощо.

Для лікарського засобу з виявленими важливими потенційними ризиками та важливою відсутньою/недостатньою інформацією, які потребують додаткових методів здійснення фармакологічного нагляду, потрібно розробити план дій. Наприклад, виробник одного з біосимілярів соматропіну був вимушений провести дослідження реєстрів дітей, замалих для свого віку, для отримання даних про діабетогенний потенціал рекомбінантного людського гормону росту і ризик розвитку гіпотерозу, а також для отримання додаткових даних про формування та ефекти антитіл до рекомбінантного людського гормону росту (Committee for medicinal products for human use, 2005b; 2006; European Medicines Agency (EMA), 2009b).

Іншим прикладом може бути ситуація з біосимілярним препаратом епоетину альфа. У ЄС схвалення застосування цього препарату у пацієнтів із вторинною анемією, пов'язаною з нирковою недостатністю, не передбачало його підшкірного введення, на відміну від референтного лікарського засобу. А тому виробник біосимілярного лікарського засобу зобов'язався провести дослідження підшкірного застосування свого препарату, що й було відображено у ПУР (European Medicines Agency (EMA), 2009a).

У другій частині ПУР заявник зобов'язаний оцінити необхідність дій з мінімізації ризиків та у разі необхідності представити план управління ризиками і дії з його оцінки. При оцінці необхідності дій з мінімізації ризиків потрібно обґрунтувати, чи достатньо буде стандартних дій, чи вж існує необхідність додаткових заходів з мінімізації ризиків.

Мінімізація ризиків

Рутинними методами мінімізації ризиків вважаються:

- маркування лікарського засобу;
- мінімізація кількості доз лікарського засобу в упаковці;
- інформація про лікарський засіб, що міститься в інструкції для медичного застосування/листуку-вкладиші/короткій характеристиці продукту (summary of product characteristics/SPC);
- правовий статус лікарського засобу (рецептурний чи безрецептурний).

До додаткових методів мінімізації ризиків належать додаткове інформування про виявлені ризики та контроль поставок лікарських засобів.

Додатково можуть бути поінформовані як медичні працівники, так і пацієнти шляхом:

- планового надання інформації медичним працівникам щодо ризиків лікарського засобу (листи лікарям, настанови для лікарів, фармакетів) і пацієнтам (пам'ятки для пацієнтів, інформація для пацієнтів, карточки моніторингу пацієнтів);
- проведення тренінгів;
- надання навчальної інформації для лікарів;
- впровадження форм поінформованої згоди для пацієнта (щодо усвідомлення ризику);

- створення спеціальної упаковки для правильного застосування лікарського засобу;
- сертифікація та навчання лікарів, фармацевтів;
- впровадження спеціалізованих систем чи записів, які використовуються з метою підтвердження безпеки (наприклад підтвердження знань лікаря);
- включення пацієнтів до реєстрів (добровільних чи обов'язкових). Контроль поставок може бути здійснений шляхом:
- обмежень поставок лікарського засобу лише до певних закладів охорони здоров'я (наприклад лікарень чи спеціалізованих стаціонарів);
- поставки лікарського засобу лише певним лікарям;
- підтвердження відпуску продукції для кожної поставки;
- аудиту призначень (шляхом аналізу історій хвороб) пацієнтів (наприклад тривалості лікування);
- обмеження доступу до пацієнтів, які згодні брати участь у спеціальній програмі спостереження;
- відпуску лікарського засобу лише пацієнтам, які можуть його застосовувати безпечно;
- застосування лікарського засобу у пацієнтів лише за наявності лабораторного контролю.

У разі необхідності додаткових дій, до регуляторного органу потрібно надати план з мінімізації ризиків. Якщо ж не передбачається жодних дій з мінімізації ризиків, це потрібно ретельно обґрунтувати. (Committee for medicinal products for human use, 2005a; Giezen T.J. et al., 2007).

Управління ризиками передбачає не лише розробку заходів з їх мінімізації. Цей процес також потребує оцінки ефективності проведених дій, що формують частину управління ризиками. Адже необхідно, щоб вжиті заходи досягали очікуваних результатів. Якщо вибрана стратегія з мінімізації ризиків виявилася неефективною, необхідно вжити альтернативних заходів. Оцінка ефективності вжитих заходів сприятиме розумінню того, які дії є найбільш доцільними при вирішенні певних проблем щодо безпеки лікарських засобів.

Однак навіть найбільш успішні заходи з управління ризиками не приводять до викорінення усіх ризиків. У багатьох випадках неможливо отримати користь від застосування лікарського засобу без якогось прийняттого ризику. Тому лікарський засіб слід вважати безпечним, якщо він має певні прийнятні ризики, підтверджену користь і при цьому існує альтернативне лікування.

Таким чином, фармакологічний нагляд є дуже важливим інструментом для оцінки і збору даних щодо безпеки застосування біосимілярів, а ключовими діями у фармакологічному нагляді за біосимілярами залишаються ідентифікація ризиків та використання знань про референтний лікарський засіб з урахуванням потенцій-

них відмінностей у профілях безпеки референтного лікарського засобу і біосиміляру (особливу увагу необхідно приділяти виявленню випадків імуногенності, в тому числі з відсутністю ефективності лікарського засобу).

Список використаної літератури

Вікторов О.П. (2011) Препарати біологічного походження у фокусі безпечного медичного застосування. Газета «Новости медицины и фармации», 3 (353). Справочник спеціаліста (novosti.mif-ua.com/archive/issue-15801/article-15831).

Петров Я. (2011) Обзор российского рынка брендированных дженериков (<http://www.pharmexpert.ru/analytica/6/2206>).

Чумак В. (2011) Імпортзаміщення: експертна думка. Еженедельник Аптека, 787(16) (www.apteka.ua/article/80076).

Bols T. (2008) Biosimilars in Europe: from approval to clinical practice. G. Washington University, 16 p.

Boven K., Knight J., Bader F. et al. (2005a) Epoetin-associated pure red cell aplasia in patients with chronic kidney disease: solving the mystery. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 20, Suppl. 3: iii33–40.

Boven K., Stryker S., Knight J. et al. (2005b) The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. *Kidney Int.*, 67(6): 2346–2353.

Casadevall N. (2002) Antibodies against rHuEPO: native and recombinant. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 17, Suppl. 5: 42–47.

Casadevall N. (2003) Pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies in patients treated with epoetin. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 18, Suppl. 8: viii37–41.

Chirino A.J., Mire-Sluis A. (2004) Characterizing biological products and assessing comparability following manufacturing changes. *Nat. Biotechnol.*, 22(11): 1383–1391.

Committee for medicinal products for human use (2005a) Guideline on risk management systems for medicinal products for human use. European Medicines Agency, London, 32 p.

Committee for medicinal products for human use (2005b) Guideline on similar biological medicinal products. European Medicines Agency, London, 7 p.

Committee for medicinal products for human use (2006) Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, European Medicines Agency, London, 8 p.

Crommelin D., Bermejo T., Bissig M. et al. (2005) Biosimilars, generic versions of the first generation of therapeutic proteins: do they exist? *Contrib. Nephrol.*, 149: 287–294.

Deisenhammer F., Schellekens H., Bertolotto A. (2004) Measurement of neutralizing antibodies to Interferon beta in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol.*, 251, Suppl. 2: ii31–39.

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. *OJ*, L31: 67–128.

European Commission (2008) Guideline on pharmacovigilance for medicinal products for human use. The rules governing medicinal products in the European Union (vol. 9A), 229 p.

European Medicines Agency (EMA) (2009a) Epoetin Alfa Hexal: European Public Assessment Report. EMA, London, 264 p.

European Medicines Agency (EMA) (2009b) Valtropin: European Public Assessment Report. EMA, London, 35 p.

Generic Pharmaceuticals (2009) Generic Pharmaceuticals Sector Report. Bourne Capital Partners, 16 p.

Giezen T.J., Mantel-Teeuwisse A.K., Leufkens H.G. et al. (2007) Risk management of biopharmaceuticals: a regulatory perspective. *Eur. J. Hosp. Pharm. Pract.*, 6(13): 72–74.

Giezen T.J., Straus S.M.J.M., Mantel-Teeuwisse A.K. (2009) Pharmacovigilance of biosimilars from a regulatory point of view: Is there a need for a specific approach? *Intern. J. Risk & Safety Med.*, 21(1–2): 53–58.

Hartung H.P., Munschauer F. 3rd, Schellekens H. (2005) Significance of neutralizing antibodies to interferon beta during treatment of multiple sclerosis: expert opinions based on the Proceedings of an International Consensus Conference. *Eur. J. Neurol.*, 12(8): 588–601.

Hazell L., Shakir S.A. (2006) Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.*, 29(5): 385–396.

Haznedaroglu I.C., Goker H., Turgut M. et al. (2002) Thrombopoietin as a drug: biologic expectations, clinical realities, and future directions. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 8(3): 193–212.

IMS Institute (2010) The Use of Medicines in the United States: Review of 2010. *Healthcare Informat.*, 37 p.

Jack A. (2010) Push for greater use of generic drugs. *Financial Times* (www.ft.com/cms/s/0/78cf0d4e-fedc-11de-a677-00144feab49a.html#ixzz1j8rBZBsg).

Jones J.L., Loftus E.V. Jr (2007) Lymphoma risk in inflammatory bowel disease: is it the disease or its treatment? *Inflamm. Bowel. Dis.*, 13(10): 1299–1307.

Kavanaugh A., Keystone E.C. (2003) The safety of biologic agents in early rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 21(5 Suppl. 31): S203–S208.

Kessler M., Goldsmith D., Schellekens H. (2006) Immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 21 Suppl. 5: v9–12.

Kromminga A., Schellekens H. (2005) Antibodies against erythropoietin and other protein-based therapeutics: an overview. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1050: 257–265.

Kuhlmann M., Covic A. (2006) The protein science of biosimilars. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 21 Suppl. 5: v4–8.

Li J., Yang C., Xia Y. (2001) Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood*, 98(12): 3241–3248.

Locatelli F., Roger S. (2006) Comparative testing and pharmacovigilance of biosimilars. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 21 Suppl. 5: v13–16.

Malucchi S., Capobianco M., Gilli F. et al. (2005) Fate of multiple sclerosis patients positive for neutralising antibodies towards interferon beta shifted to alternative treatments. *Neurol. Sci.*, 26 Suppl. 4: S213–214.

Meiboom R.H., Hekster Y.A., Egberts A.C. (1997) Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf.*, 17(6): 374–389.

Norman P. (2010) Biosimilars should capture significant share of Biologicals market in Europe. *Unique Reports for Commercial Help* (www.urchpublishing.com/articles/biosimilars_should_capture_significant_share_biologicals_market_europe.html).

Pariente A., Gregoire F., Fourrier-Reglat A. et al. (2007) Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases: the notoriety bias. *Drug Saf.*, 30(10): 891–898.

Roger S.D. (2006) Biosimilars: how similar or dissimilar are they? *Nephrology (Carlton)*, 11(4): 341–316.

Roger S.D., Mikhail A. (2007) Biosimilars: opportunity or cause for concern? *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 10(3): 405–410.

Schellekens H. (2002a) Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 1(6): 457–462.

Schellekens H. (2002b) Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clin. Ther.*, 24(11): 1720–1740.

Schellekens H. (2004a) Biosimilar therapeutic agents: issues with bioequivalence and immunogenicity. *Eur. J. Clin. Invest.*, 34(12): 797–799.

Schellekens H. (2004b) Erythropoietic proteins and antibody-mediated pure red cell aplasia: a potential role for micelles. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 19(9): 2422.

Schellekens H. (2004c) How similar do 'biosimilars' need to be? *Nat. Biotechnol.*, 22(11): 1357–1359.

Schellekens H. (2005) Immunologic mechanisms of EPO-associated pure red cell aplasia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, 18(3): 473–480.

Schellekens H., Casadevall N. (2004) Immunogenicity of recombinant human proteins: causes and consequences. *J. Neurol.*, 251 Suppl. 2: II4–9.

Schellekens H., Jiskoot W. (2006) Eprex-associated pure red cell aplasia and leachates. *Nat. Biotechnol.*, 24(6): 613–614.

Shankar G., Pendley C., Stein K.E. (2007) A risk-based bioanalytical strategy for the assessment

of antibody immune responses against biological drugs. *Nat. Biotechnol.*, 25(5): 555–561.

Биосимиляры. Вопросы безопасности их применения

**Е.В. Матвеева, В.Е. Блихар,
В.П. Яйченя**

Резюме. В статье упомянуты вопросы терминологии биологических лекарственных средств, рассмотрены проблемы безопасности их применения, а также разъяснена специфика фармакологического контроля за биосимилярами.

Ключевые слова: биологические лекарственные средства, биосимиляры, иммуногенность биосимиляров, регулярно обновляемые отчеты по безопасности.

Biosimilars. Safety issues of their application

**O.V. Matveeva, V.Ye. Blkhar,
V.P. Yaichenia**

Summary. Terminology issues of biological medicinal products are discussed, the problems of their safety are considered and the specifics of the biosimilar pharmacological control are explained in the article.

Keywords: biological medicines, biosimilars, immunogenicity of biosimilars, periodic safety update reports.

Адреса для листування:

Матвеева Олена Валеріївна
03151, Київ, вул. Ушинського, 40
Державний експертний центр
МОЗ України, управління
післяреєстраційного нагляду

Реферативна інформація

Эффективны ли прививки против ротавируса?

Ротавирусную инфекцию (РИ) называют также «демократической» — ею заражаются жители как развивающихся, так и прогрессивных стран, поскольку противоэпидемические меры в отношении РИ зачастую оказываются малоэффективными: помимо традиционного фекально-орального, РИ характерен еще и воздушно-капельный путь передачи; кроме того, РИ высококонтагиозна, а возбудитель ее достаточно устойчив во внешней среде. Заслуживает внимания тот факт, что для РИ характерна сезонность — число случаев РИ увеличивается в холодное время года (с ноября по апрель) практически в 2 раза. В последнее время доля РИ среди причин диареи у детей растет, что связано, во-первых, с уменьшением доли бактериальной диареи за счет улучшения профилактических мер, и во-вторых — с более широкими возможностями диагностики. Сейчас РИ является причиной >40% диарей у детей во всем мире, при этом 95% всех детей до 5 лет переносят хотя бы 1 эпизод РИ. В Украине, к примеру, ежегодно регистрируется >50 тыс. случаев острой диареи у детей в возрасте младше 14 лет, однако о распространенности РИ говорить трудно из-за недодиагностирования подобных случаев. Тем не менее, если принять за основу общемировые показатели, то как минимум 20 тыс. детей Украины заболевают РИ в течение каждого года. Наибольшую опасность РИ, как и прочие заболевания, сопровождающиеся острой диареей, представляет для детей 1-го года жизни, которые особенно сильно страдают от обезвоживания.

Единственным средством профилактики, которое признано эффективным в отношении РИ, считается вакцинация. Однако насколько значительна ее эффективность с учетом широты антигенного спектра возбудителя? Группа исследователей Кокрановского сотрудничества опубликовала результаты метаанализа, оценивающего эффективность моновалентной (RV1) и пентавалентной (RV5) вакцин, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения для профилактики РИ. Пентавалентная вакцина (как более мощная) рекомендована для стран, где смертность от диареи составляет >10% в структуре общей смертности.

Рецензенты изучили Кокрановский центральный регистр контролируемых испытаний (Cochrane Central Register of Controlled Trials — CENTRAL), в том числе Специализированный регистр Кокрановской группы по инфекционным заболеваниям (Cochrane Infectious Diseases Group Specialized Register), MEDLINE, Embase, LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Literature Database) и другие базы данных. В систематический обзор вошли 43 рандомизированных контролируемых

клинических испытания (31 — для RV1; 12 — для RV5), в которых эффективность вакцин от РИ сравнивалась с плацебо либо отсутствием вмешательства у детей (n=190 551).

По результатам метаанализа у детей в возрасте <1 года RV1 по сравнению с плацебо предотвращает 70% всех случаев ротавирусной диареи (РД) (отношение рисков (ОР) 0,30; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,18–0,50 по итогам 7 исследований, n=12 130 участников) и 80% случаев тяжелой РД (ОР 0,20; 95% ДИ 0,11–0,35; 7 исследований; n=35 004). RV5 демонстрирует сравнимые результаты — предотвращает 73% всех случаев РД (ОР 0,27; 95% ДИ 0,22–0,33; 4 исследования; n=76 141) и 77% случаев тяжелой РД (ОР 0,23; 95% ДИ 0,08–0,71; 3 испытания; n=69 53). Кроме того, по итогам крупных мультицентровых испытаний в Южной Африке и Европе, RV1 способствует уменьшению всех случаев тяжелой диареи (независимо от инфекционного агента) на 42% (ОР 0,58; 95% ДИ 0,40–0,84; 2 исследования; n=82 91).

Что касается детей 2-го года жизни, то по сравнению с плацебо RV1 способна предотвратить 70% всех случаев РД (ОР 0,30; 95% ДИ 0,21–0,43; 6 исследований; n=80 41) и 84% случаев тяжелой РД (ОР 0,16; 95% ДИ 0,12–0,21; 8 исследований; n=32 854). Вакцина RV5 эффективно предотвращает 49% всех случаев РД (ОР 0,51; 95% ДИ 0,36–0,72; 4 исследования; n=97 84) и 56% случаев тяжелой РД (ОР 0,44; 95% ДИ 0,22–0,88; 4 исследования; n=97 83). Если говорить обо всех случаях тяжелой диареи, то RV1 снижает вероятность их возникновения на 51% (ОР 0,49; 95% ДИ 0,40–0,60; 2 исследования; n=62 69). Таким образом, доказана эффективность обеих вакцин против РИ, они могут быть рекомендованы для профилактики РД у детей.

Напоминаем, что согласно новому Календарю проведения профилактических прививок, утвержденному Приказом Министерства здравоохранения Украины от 16.09.2011 № 595 «О порядке проведения профилактических прививок в Украине и контроле качества и обращения медицинских иммунобиологических препаратов», вакцинация против ротавируса является рекомендованной. Обычно она проводится живой ослабленной вакциной младенцам в возрасте с 6-й до 24-й недели, после чего формируется стойкий пожизненный иммунитет.

Soares-Weiser K., Maclellan H., Bergman H. et al. (2012) Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2: CD008521.

Van Damme P., Giaquinto C., Maxwell M. et al. (2007) Distribution of rotavirus genotypes in Europe, 2004–2005: the REVEAL Study. *J. Infect. Dis.*, 195 (Suppl. 1): S17–25.

Алина Жигунова

© Idal/Dreamstime.com/Dreamstock.ru