

Н.В. Бездетко

Бездетко Наталья Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакоэкономики Национального фармацевтического университета, Харьков

Биосимиляры аналогов инсулина: что необходимо знать клиницисту

Актуальность проблемы

Сахарный диабет (СД) — общемировая медико-социальная проблема. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, 2015), в настоящее время СД диагностирован у 366 млн человек в мире, а к 2030 г. ожидается до 552 млн больных. В Украине на 1 января 2015 г. зарегистрирован 1 млн 198,5 тыс. больных СД, что составляет около 2,9% всего населения. Ежегодно количество больных увеличивается на 5–7% (Тронько М.Д., Чернобров А.Д., 2015).

Жизненно необходимым средством патогенетической терапии больных СД 1-го типа и значительной части пациентов с СД 2-го типа является инсулин, открытие которого в начале XX ст. коренным образом изменило судьбу больных СД. Дальнейшее развитие инсулинотерапии было направлено на совершенствование качества препаратов. В 1982 г. для клинического применения стал доступен генно-инженерный человеческий инсулин. Повышающиеся требования к уровню компенсации углеводного обмена стимулировали дальнейшие структурные изменения рекомбинантной молекулы человеческого инсулина и создание его аналогов путем замещения одной из аминокислот в определенной позиции молекулы. В распоряжение врачей и пациентов поступили короткодействующие аналоги инсулина, позволяющие лучше имитировать резкое и кратковременное повышение секреции эндогенного инсулина в ответ на прием пищи. С 2000 г. в клинической практике начали применять аналог инсулина длительного действия — инсулин гларгин. В 2015 г. на фармацевтическом рынке Украины зарегистрированы аналог инсулина ультрадлительного действия — деглюдек и инсулин гларгин 300 Ед./мл («Тожео Солостар»).

Все современные препараты инсулина относятся к классу лекарственных средств, производимых с помощью биотехнологий (Министерство охраны здоровья Украины, 2013в). Большинство аналогов инсулина являются оригинальными препаратами. Сложность процесса их разработки и производства обуславливает высокую стоимость этих лекарственных средств. Стандартный путь решения проблемы доступности современных лекарств для широких слоев населения — замена оригинальных препаратов на более дешевые воспроизведенные копии. Окончание сроков патент-

ной защиты многих аналогов инсулина, в том числе инсулина гларгин, предоставляет фармацевтическим производителям возможность выводить на рынок их копии. В связи с этим вопрос о взаимозаменяемости оригинальных и воспроизведенных аналогов инсулина приобретает особую актуальность (Krämer I., Sauer T., 2010; Lavallo-González F.J., Khatami H., 2014; Климонтов В.В., Мякина Н.Е., 2015). Как практические врачи, так и организаторы здравоохранения должны четко представлять: чем отличаются лекарственные препараты, произведенные с помощью биотехнологий, от обычных лекарственных средств, полученных путем химического синтеза и в чем принципиальна разница между их копиями — генериками и биосимилярами.

Низкомолекулярные синтетические лекарственные средства и биотехнологические лекарственные препараты: характерные особенности

Четкие определения различными категориями лекарственных препаратов даны в действующем приказе Министерства здравоохранения (МЗ) Украины от 04.01.2013 г. № 3 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 та визнання такими, що втратили чинність, деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України з питань реєстрації лікарських засобів».

Оригинальный (инновационный) лекарственный препарат — лекарственный препарат, который впервые в мире зарегистрирован на основании полной документации, касающейся его эффективности, безопасности и качества (полного регистрационного досье). Оригинальный лекарственный препарат в зависимости от технологии производства может быть как химическим, так и биотехнологическим.

Низкомолекулярные синтезированные лекарственные средства («обычные», химический синтез) — лекарственные средства, получаемые путем последовательных стадий химического синтеза.

Высокотехнологические (биотехнологические) лекарственные препара-

ты (БЛП) — лекарственные препараты, содержащие действующие вещества, полученные с помощью методов биотехнологии, таких как: генно-инженерная технология, клеточная инженерия, гибридные технологии, инженерная энзимология, инженерная иммунология (Министерство охраны здоровья Украины, 2013б; 2015).

Действующей субстанцией БЛП является белковая молекула. Особые свойства белковых молекул определяют ряд принципиальных отличий между БЛП и обычными ХЛС.

Размеры молекулы БЛП значительно больше обычных ХЛС. Так, молекулярная масса метформина — 129 Да, глимеирида — 480 Да, инсулина — 5800 Да, ритуксимаба (иммуноглобулина класса G) — 150 тыс. Да.

Структура молекул ХЛС относительно проста, их свойства практически полностью определяются атомарным составом. Белковые молекулы БЛП имеют сложную пространственную вторичную, третичную и четвертичную структуру, определяющую их биологическую активность. Например первичная структура молекулы инсулина образована двумя полипептидными цепями, соединенными дисульфидными мостиками: А-цепь состоит из 21 аминокислотного остатка, В-цепь образована 30 аминокислотными остатками. Вторичная структура инсулина образуется участками полипептидной цепи с упорядоченной конформацией. Третичная структура инсулина — это его трехмерная функционально активная конформация, когда концы А и В-цепей располагаются в непосредственной близости друг от друга, образуя гидрофобный центр молекулы, имеющий первостепенное значение для биологической активности инсулина. Доказано, что каждая цепь в отдельности биологической активностью не обладает, а приобретает ее лишь после формирования жесткой пространственной вторичной и третичной конфигурации (Lundblad R.L., 2009). Молекула инсулина также образует четвертичные структуры: в крови он присутствует в виде димера, а в поджелудочной железе — в качестве запасной формы содержится гексамер инсулина, стабилизированный ионами Zn^{2+} (рис. 1).

Уникальная пространственная структура молекул БЛП, определяющая ее биологическую активность и терапевтический эффект, способность сохранять стабильность и вызывать иммунные реакции, существенно зависит от особенностей тех-

нологического процесса (Ho R.J.Y., Gibaldi M., 2013). Несмотря на то что среди биотехнологических молекул инсулин является далеко не самой сложной и достаточно хорошо изученной структурой, любые отклонения в технологии производства могут привести к получению инсулина с отличными от оригинального препарата свойствами даже при идентичности первичной аминокислотной последовательности белка (Schellekens H., 2009; Home P., 2011).

Различия в технологии производства ХЛС и БЛП

ХЛС производят путем химического синтеза, каждая стадия которого известна и описана в соответствующем патенте. Общее число стадий невелико (например ацетилсалициловая кислота — 1 стадия, глимепирид — 4), процесс синтеза длится относительно недолго (часы). При неблагоприятных условиях производства все стадии синтеза могут быть четко воспроизведены.

Принципиальным отличием производства БЛП является обязательное участие в нем живых организмов, в связи с чем биотехнологический процесс намного сложнее и длительнее, чем химический синтез. Так, цикл производства биотехнологическим путем молекулы инсулина длится 6 мес, а препаратов, содержащих моноклональные антитела, полученные по рекомбинантной технологии, — 9 мес (Walsh G., 2005). Получение инсулина биотехнологическим методом включает следующие стадии:

1. Подготовка отрезка ДНК, кодирующей молекулу инсулина (вектора) из клеток человеческого организма.
2. Выбор «хозяина», то есть тех клеток, в ДНК которых будет интегрирован вектор и которые затем будут производить инсулин. Обычно это бактерии (*Escherichia coli*) или грибы (*Saccharomyces cerevisiae* или *Pichia pastoris*);
3. Перенос векторной ДНК в генетический аппарат «хозяина».

4. Отбор клеток, содержащих рекомбинантную ДНК, и выделение специализированной клеточной линии.

5. Культивирование клеток в особой питательной среде, в которой нарабатываются продукты их жизнедеятельности, в том числе белок, закодированный векторной ДНК.

6. Извлечение и очистка продукта от С-пептида (при использовании *Escherichia coli*).

7. Формирование вторичной структуры инсулина (при использовании *Escherichia coli*).

8. Очистка и концентрация полученного инсулина с использованием кристаллизации, хроматографии, лиофилизации.

9. Изготовление лекарственной формы. Для сложных белковых молекул БЛП также свойственны посттрансляционная модификация и гетерогенность (неоднородность). Молекула белка может трансформироваться за счет внутримолекулярных сшивок, олигомеризации, а также присоединения различных групп (гликозилирование, сульфатирование, фосфорилирование) (Jenkins N. et al., 2008; Ho R.J.Y., Gibaldi M., 2013). Наибольшая гетерогенность характерна для гликозилированных белков. Например ритуксимаб может содержать >100 различных гликозилированных вариантов одной и той же молекулы, что влияет на биологическую активность БЛП (Abès R., Teillaud J.L., 2010; Schiestl M. et al., 2011).

Биотехнологический процесс производства рекомбинантных и аналоговых инсулинов, когда различные цепи инсулина образуются независимо друг от друга, обязательно сопряжен с посттрансляционной модификацией. Потенциально к определенной степени гетерогенности могут приводить практически все этапы производства и очистки рекомбинантных и аналоговых инсулинов. В связи с этим производственный процесс должен включать многоуровневую систему жесткого контроля как конечного, так и всех промежуточных продуктов (Jenkins N. et al., 2008; Klein A.V. et al., 2014).

Биосимиляры и генерики: принципиальные отличия

Отличие между оригинальными ХЛС и БЛП определяют принципиальные различия их воспроизведенных копий. Эти различия закреплены уже в самой терминологии. Согласно регуляторным документам Всемирной организации здравоохранения, Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency — EMA) и полностью гармонизированным с ними документам МЗ Украины, генерики следует называть копии синтетических низкомолекулярных лекарственных препаратов, а для копий биотехнологических лекарственных препаратов следует использовать термин «биосимиляры» (не «биогенерики»!) (World Health Organization, 2009; Министерство охраны здоровья Украины, 2013б; 2015; European Medicines Agency, 2014).

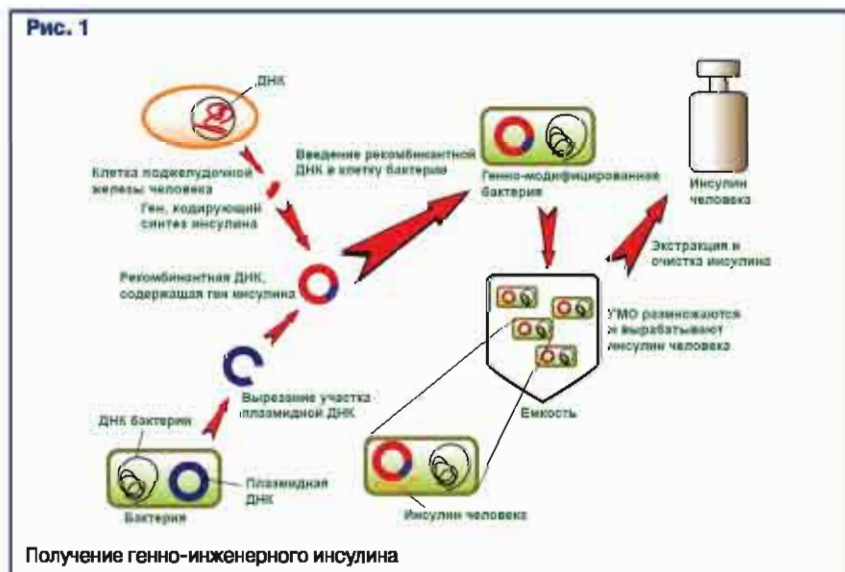
Генерический лекарственный препарат (генерик) — лекарственный препарат, имеющий тот же самый количественный и качественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и референтный препарат, и чья взаимозаменяемость с референтным препаратом доказана соответствующими исследованиями.

Подобный БЛП (биосимиляр) — БЛП, подобный по эффективности, безопасности и качеству зарегистрированному референтному биологическому лекарственному препарату, период патентной защиты которого закончился (Міністерство охорони здоров'я України, 2013б; 2015).

Понятие «генерик» неприменимо к копиям БЛП, поскольку между генериками и биосимилярами имеется принципиальное различие в степени их схожести с референтными (оригинальными) препаратами. При соблюдении определенных условий — надлежащем качестве действующей субстанции, вспомогательных веществ и технологии производства — генерик может быть практически идентичен оригиналу. Подтверждение биоэквивалентности (схожести фармакокинетических параметров оригинального и генерического препарата) является достаточным основанием для признания возможности взаимозаменяемости препаратов.

В отношении биосимиляров ситуация принципиально иная. Поскольку их производство связано с участием биологических объектов, обладающих значительной индивидуальностью и изменчивостью, биосимиляры никогда не могут быть идентичны референтному препарату — они могут быть только подобны ему. Именно подобны, но не идентичны! (Heipermann L., Hompesch M., 2011; Grabowski H. et al., 2014). Биосимиляры похожи на оригинальные БЛП по следующим характеристикам:

- одинаковая молекула (набор аминокислот, молекулярная масса);
 - одинаковое происхождение (биотехнологический процесс).
- Биосимиляры отличаются от референтных БЛП по следующим параметрам:
- разные штаммы живых клеток;
 - разные питательные среды;



- разные технологические циклы производства;
- разные способы очистки «действующей» молекулы от компонентов цитоплазмы клетки, производящей БЛП.

Внедрение в клетку-производитель нужного фрагмента ДНК каждый раз приводит к получению несколько отличной рекомбинантной ДНК. Однажды созданная линия рекомбинантных клеток уникальна. Она дает начало уникальному оригинальному банку клеток, к характеристикам которого приспосабливается весь дальнейший процесс производства БЛП (Walsh G., 2005; Schellekens H., 2009; Kuhlmann M.K., Schmidt A., 2014). Получить точную копию биопрепарата, используя другой банк клеток, невозможно принципиально.

Производитель копии (биосимиляра) должен иметь весь объем данных по каждому этапу биотехнологического цикла — от собственного банка клеток и процесса производства, включая важнейшие промежуточные продукты, до системы внутреннего контроля и стандартов конечного продукта. Но у него нет доступа к данным об оригинальном БЛП, к его клеточным субстратам и банку клеток, важнейшим промежуточным продуктам, референтным стандартам, к комплексным и поэтапным методам анализа продукции, к эталонным образцам качества оригинального БЛП. Производитель биосимиляра создает и патентует свой вариант получения рекомбинантной ДНК, свой штамм клеток, питательную среду для клеточной культуры и др. Именно поэтому биосимиляры не могут воспроизводить оригинальные БЛП на 100%, следовательно, высока вероятность различий в эффективности и безопасности биосимиляров и референтных БЛП.

Одной из наиболее серьезных проблем безопасности терапии биосимилярами является иммуногенность — потенциальная возможность развития иммунных реакций (Kessler M. et al., 2006; Ebberts H.C. et al., 2012). Это связано с тем, что с применением современных аналитических методов не всегда можно полностью идентифицировать все нюансы строения молекулы БЛП и его биосимиляра, определить примеси, содержащиеся в очень малых количествах. В то же время иммунная система может выявлять малейшие отличия между структурой БЛП и биосимиляров и в ответ на эти отличия формировать иммунный ответ (Kuhlmann M.K., Marre M., 2010). Вызывать реакцию иммунной системы могут и оригинальные БЛП, но степень их иммуногенности тщательно контролируется на этапах доклинического и клинического изучения перед выведением на фармацевтический рынок.

Важным фактором, способствующим развитию иммунных реакций, является способность биотехнологических белков к агрегации (Rosenberg A.S., 2006). Малейшие отличия производственного процесса биосимиляра от референтного препарата могут привести к более высоким уровням агрегации, что потенцирует иммуногенность (Owens D.R. et al., 2012). Иммуноген-

ность биотерапевтических препаратов чрезвычайно важно учитывать еще и потому, что она может привести не только к тяжелым побочным эффектам, но также к резистентности пациента к целому классу лекарственных препаратов (Praditromsilra K. et al., 2011; Ebberts H.C. et al., 2012).

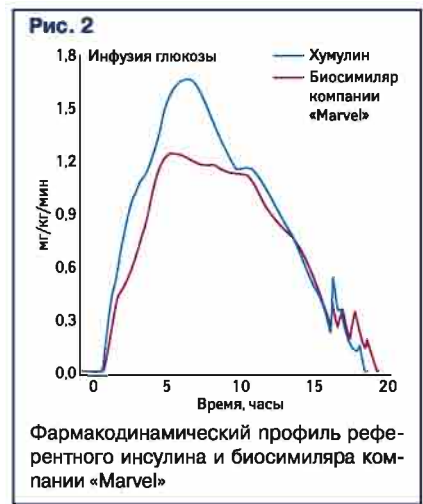
Таким образом, биосимиляры нельзя отождествлять с генериками: также, как их прототипы — оригинальные БЛП — биосимиляры характеризуются намного более сложной структурой и технологией производства, чем низкомолекулярные лекарственные препараты, созданные путем химического синтеза, а также гетерогенностью и иммуногенностью (Dranitsaris G. et al., 2011; Морозов А.М. та співавт., 2012).

Тот факт, что биосимиляры не идентичны, а лишь подобны оригинальным препаратам, означает, что их равная клиническая эффективность и безопасность может быть доказана только при проведении сравнительных клинических испытаний «head-to-head». Если такие исследования не проводили, говорить о равной клинической эффективности и безопасности биосимиляра и оригинального БЛП категорически нельзя (Cheng S. et al., 2010; Dranitsaris G. et al., 2011; Klein A.V. et al., 2014).

Так, изучены качество, эффективность и безопасность 47 биоаналогов эритропоэтина, производимых различными фармацевтическими компаниями в 16 странах мира. Установлено, что pH 9 образцов и осмолярность 21 препарата превышали допустимые нормы. 1 образец не соответствовал спецификации по концентрации общего белка, в 8 препаратах последний превышал норму. При оценке эффективности (на мышах) 9 образцов не соответствовали норме, а 6 превышали пределы допустимых норм. В 2 образцах выявлен бактериальный эндотоксин (Schellekens H., 2009). В других исследованиях показано, что биологическая активность биосимиляров эритропоэтина различных производителей варьирует в пределах 70–200% по сравнению с установленным стандартом, что может иметь очень серьезные клинические последствия (Casadevall N. et al., 2002; Singh A.K., 2008). Получены доказательства различной эффективности оригинальных низкомолекулярных гепаринов и их биосимиляров различных производителей (Drouet L., 2012; Walenga J.M. et al., 2013).

Биосимиляры инсулина

Имеется ряд доказательств неэквивалентности оригинальных и воспроизведенных БЛП рекомбинантных инсулинов (European Medicines Agency, 2008a–c; Schellekens H., 2009; Шестакова М.В., Викулова О.К., 2011). В 2007 г. компания «Marvell» (Индия) представила заявки на регистрацию в Европе трех биосимиляров человеческого инсулина: короткого (30%), длительного (70%) действия и комбинированного инсулина. Все заявки отклонены EMA по причине ряда недопустимых нарушений контроля качества, в том числе недостаточных данных о содержа-



нии примесей и иммуногенности препаратов. При проверке регистрационного досье выявлены многочисленные нарушения требований к клиническим исследованиям (отсутствие контроля уровня эндогенного инсулина), а также значимые отличия фармакокинетических и фармакодинамических характеристик биосимиляров от референтных препаратов (рис. 2). Клинические исследования эффективности (уровня гликозилированного гемоглобина) подтвердили различия между заявленными биосимилярами и референтными оригинальными инсулинами (European Medicines Agency, 2008a–c). При повторной подаче в 2012 г. заявка на регистрацию также была отклонена.

В начале 2000-х годов регулирующие правовые нормы в отношении биопрепаратов еще не были достаточно развиты. Само понятие «биосимилар» впервые появилось лишь в 2003 г. в директиве Европейского Союза, где подчеркнута важность отличий биосимиляров от генериков (Commission of the European Communities, 2003). Первое руководство по биосимилярам инсулина увидело свет в 2005 г. В это время выведены на рынок ряд копий препаратов рекомбинантного человеческого инсулина: в Польше — Генсулин, в Индии — Инсуген, Восулин, Биосулин N, Биосулин R и Биосулин 30/70. При выведении на рынок эти препараты исследовали и регистрировали в соответствии с правилами регистрации генериков — проведено только изучение биоэквивалентности (Klein A.V. et al., 2014). Проведенный позже сравнительный анализ фармакокинетических характеристик этих и ряда других препаратов показал, что инсулины с одинаковым международным непатентованным наименованием (МНН), но разных производителей имеют существенные различия по времени начала действия, пика и продолжительности действия, а также составу дополнительных ингредиентов, что, несомненно, влияет на эффективность и безопасность инсулинотерапии (Шестакова М.В., Викулова О.К., 2011).

В последние годы ряд биосимиляров аналогов инсулина, в том числе инсулина гларгин, получили доступ на рынки таких стран, как Китай, Индия, Пакистан, Перу,

Таблица Биосимиляры инсулина гларгин, не зарегистрированные на рынках Европы и США (Owens D.R. et al., 2012)			
Торговое наименование	Лекарственная форма	Компания-производитель, страна (год)	Клинические исследования
Одобрены к применению			
Basalin	Картриджи 3 мл Флаконы 10 мл	«Gan & Lee», Китай (2005)	Cheng S. et al., 2010 Zhu L. et al., 2009 CTRI/2010/091/000012 Фаза I
	Картриджи 3 мл	«East West Pharmaceutical» («Gan & Lee»), Пакистан (2009)	Нет информации
Bonglixan, применяется	Картриджи 3 мл Флаконы 10 мл	«Landsteiner Scientific» («Gan & Lee»), Мексика (2008)	Нет информации
Glaritus	Картриджи 3 мл	«Wockhardt Ltd.», Индия (2009)	NCT01357603 фаза I NCT01352663 фаза III CTRI/2008/091/000226 фаза III Verma M. et al., 2011
Basalog	Флаконы 3 и 10 мл	«Biocop», Индия (2009)	
Зарегистрированы			
Glaritus	Картриджи 3 мл Одноразовые ручки (DispoPen)	«Pharmaris Peru», Перу (2010)	Нет информации
Заявка представлена на рассмотрение			
Glargin	Флаконы 10 мл Картриджи 3 мл	«Белмедпрепараты» («Gan & Lee»), Беларусь (2011)	Нет информации
Заявка отклонена вследствие недостаточных данных по иммуногенности			
Basalin	Раствор для инъекций	«LaFranCol», Колумбия (2009)	INVIMA, 2009

CTRI (Clinical Trials Registry India) – регистр клинических исследований Индии (<http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/advsearch.php>); NCT (National Institutes of Health clinical trials registry) – регистр клинических исследований Национального института здоровья, США (www.clinicaltrials.gov); INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos) – Национальный институт контроля качества лекарственных средств и пищевых продуктов (Колумбия).

Таиланд, Мексика и Кения. Это препараты Basalog, Basalin, Glargin, Glaritus. Большинство из них зарегистрированы без соблюдения установленных в настоящее время требований ЕМА к биосимилярам инсулина, без проведения надлежащего комплекса исследований, демонстрирующих их подобие оригинальному препарату инсулина гларгин (Лантус®, компания «Sanofi») (Li J. et al., 2008; Zhu L. et al., 2009; Cheng S. et al., 2010; Verma M. et al., 2011). Именно поэтому ни один из указанных препаратов не зарегистрирован на фармацевтическом рынке ни в Европе, ни в США (таблица). Помимо того, что спектр исследований этих биосимиляров достаточно ограничен и не соответствует требованиям ЕМА, установлено, что биосимиляры отличаются от оригинального инсулина гларгин по составу примесей (Li J. et al., 2008; Kannan V. et al., 2009; Zhu L. et al., 2009; Cheng S. et al., 2010; Schmidt A. et al., 2011; Verma M. et al., 2011). Клинические последствия этих различий не изучены и, соответственно, могут представлять потенциальную угрозу, особенно в отношении иммуногенных реакций.

До 2013 г. в Европе не было зарегистрировано ни одного биосимиляра инсулина гларгин. К настоящему моменту, в соответствии с требованиями ЕМА, на европейском рынке зарегистрированы два новых препарата инсулина гларгин: Toujeo® (300 Ед./мл, раствор для инъекций в предварительно заполненной шприц-ручке, «Санофи-Авентис») и Abasaglar® (100 Ед./мл, раствор для инъекций в картридже и предварительно заполненной шприц-ручке, «Эли Лилли»). Перед регистрацией этих препаратов в полном объеме проведены исследования для сравнения с референтным препаратом инсулина гларгин (Лантус®). При этом препарат компании «Эли Лилли» является биосимиларом инсулина гларгин 100 Ед./мл (Лантус®), а препарат Toujeo® (300 Ед./мл) — новый гларгин на основе той же молекулы, но в силу изменения объема в 1 мл его

фармакокинетические и фармакодинамические свойства изменились. В доступной литературе имеется отчет о проведенных исследованиях эффективности и безопасности новых препаратов инсулина гларгин (Blevins T.C. et al., 2015; Home P.D. et al., 2015; Rosenstock J. et al., 2015; UK Medicines Information, 2015). В резюме к отчету детально описаны потенциальные риски, связанные с внедрением этих препаратов в практику. Особое внимание уделено процедуре взаимозаменяемости. Подчеркнуто, что при переходе с референтного препарата Лантус® на любой из зарегистрированных биосимиляров следует проводить обучение пациента и персонала относительно дозирования нового препарата, особенностей применения лекарственной формы (шприц-ручки или съемного картриджа). Следует тщательно мониторировать равноэффективность доз, особое внимание уделять мониторингу побочных реакций (не менее 6 мес). Особо подчеркивается, что при назначении препарата инсулина гларгин следует использовать исключительно торговое название (не МНН) (UK Medicines Information, 2015).

Законодательная база регистрации биосимиляров инсулинов

Флагманами в сфере регулирования процесса разработки и вывода на рынок биосимиляров являются ЕМА и Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA). Начиная с 2005 г., ЕМА разработало целый ряд руководств касательно биотехнологических препаратов и их биосимиляров, которые регулярно пересматриваются и обновляются. Для препаратов, содержащих инсулин, разработано отдельное руководство. Его последняя редакция утверждена в 2015 г. (European Medicines Agency, 2015). В соответствии с этим руководством для регистрации на фармацев-

тическом рынке биосимиляра инсулина необходимо проведение комплекса доклинических и клинических исследований, доказывающих его подобие референтному препарату. Должны быть проведены исследования, позволяющие дать развернутую физико-химическую характеристику молекулы (с учетом первичной, вторичной и третичной структуры), детальный анализ любых примесей. Обязательно изучение биологической активности, аффинности к инсулиновым рецепторам, токсикологического потенциала, проведение оценки потенциала развития иммунных реакций с образованием специфических антител к препарату/примесям. Минимальный комплекс клинических исследований должен включать изучение:

- фармакокинетики — не менее одного однодозового перекрестного исследования с подкожным введением, предпочтительно у больных СД 1-го типа;
- фармакодинамики — проведение тестов, демонстрирующих эквивалентность инсулинов, в частности двойных слепых перекрестных исследований с использованием эугликемического гиперинсулинемического клэмпса, отражающих соотношение время — эффект, с предоставлением данных о скорости инфузии глюкозы и концентрации инсулина, а также обоснованием выбора популяции;
- эффективности биосимиляра и оригинального инсулина (достаточно сравнить уровень гликозилированного гемоглобина);
- иммуногенности биосимиляра инсулина (продолжительность исследования не менее 6 мес).

В нашей стране понятие «биосимиляр» законодательно закреплено в приказе МЗ Украины от 04.01.2013 г. № 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 МЗ України от 23.07.2015 г. № 460 «Про внесення змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення та затвердження Порядку перевірки матеріалів, поданих до заяви про державну реєстрацію окремих лікарських засобів, щодо їх обсягу».

В настоящее время регуляторная база регистрации биосимиляров в Украине гармонизирована с европейским законодательством. В период 2013–2014 г. Государственным экспертным центром МЗ Украины разработан и утвержден блок нормативных документов касательно всего спектра вопросов, связанных с фармацевтической разработкой, определением качества и стабильности биотехнологических продуктов, принципы доклинического и клинического изучения биосимиляров (Міністерство охорони здоров'я України, 2013а; г–е; Нестерчук М.М. та співавт., 2013).

Особое внимание уделено вопросам фармаконадзора за применением биосимиляров. Рутинный фармаконадзор, предусматривающий сбор спонтанных сообщений о нежелательных побочных реакциях и подачу регулярно обновляющихся отчетов о безопасности, является обязательным условием пребывания биосимиляра на фармацевтическом рынке. Кроме того, для всех биосимиляров при выходе на рынок необходимо составлять план управления рисками — программу долгосрочного контроля безопасности терапии, направленную на выявление всех клинически значимых признаков иммуногенности и других нежелательных побочных реакций после регистрации препарата (Матвеева О.В. та співавт., 2012; Calvo V., Zufiiga L., 2014). При этом подчеркивается, что для адекватного учета информации о нежелательных эффектах, а также суждения о клинической эффективности биосимиляров необходимо использовать не МНН, а торговое название конкретного препарата конкретного производителя.

Рынок биосимиляров в ближайшие годы будет активно развиваться. Все больше фармацевтических компаний берутся за производство биотехнологических продуктов. Создание отечественных аналогов высокотехнологических лекарственных препаратов — это путь к снижению их стоимости и повышению доступности для широких слоев населения. В то же время следует помнить, что имеющиеся принципиальные отличия биосимиляров от генериков требуют совершенно иного подхода к контролю качества, требованиям к регистрации, фармаконадзору и, особенно, к взаимозаменяемости биотехнологических препаратов. Принимая решение о выборе препарата, следует всегда помнить, что замена оригинальных биотехнологических препаратов на биосимиляры — это

вопрос стоимости лечения, а вопрос здоровья и жизни пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями, не поддающимися лечению с помощью обычных лекарственных средств. Анализ мирового фармацевтического рынка свидетельствует, что разница в стоимости оригинального биотехнологического препарата и качественного биосимиляра не превышает 10–15% (International Market Analysis Research and Consulting (IMARC), 2010; China Research and Intelligence, 2015). Более значительное снижение стоимости биосимиляра требует пристального внимания к вопросу достижения такого удешевления.

Список использованной литературы

Климатов В.В., Мясина Н.Е. (2015) Биосимиляры аналогов инсулина: что мы должны о них знать. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология, 1(7): 29–34.

Матвеева О.В., Бліхар В.Є., Яйченя В.П. (2012) Биосимиляры. Питання безпеки їх застосування. Укр. мед. часопис, 1(87): 26–30 (<http://www.umj.com.ua/article/25994>).

Міністерство охорони здоров'я України (2013а) Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 «Лікарські засоби. Випробування стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів» (http://www.dec.gov.ua/site/file_uploads/ua/biosimilars/1.pdf).

Міністерство охорони здоров'я України (2013б) Наказ МОЗ України від 04.01.2013 р. № 3 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 29.06.2003 р. № 358 «Про затвердження форми та опису реєстраційного посвідчення на лікарський засіб» (<http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/z0162-13>).

Міністерство охорони здоров'я України (2013в) Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.0:2013 «Лікарські засоби. Подібні біологічні лікарські препарати, що містять як активні речовини, протеїни, отримані біотехнологічним шляхом» (http://www.dec.gov.ua/site/file_uploads/ua/biosimilars/4.pdf).

Міністерство охорони здоров'я України (2013г) Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.1:2013 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка біотехнологічних та біологічних продуктів» (http://www.dec.gov.ua/site/file_uploads/ua/biosimilars/6.pdf).

Міністерство охорони здоров'я України (2013д) Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.3:2013 «Лікарські засоби. Специфікації: методи випробувань та критерії прийнятності для біотехнологічних/біологічних продуктів (ICH Q6B)» (http://www.dec.gov.ua/site/file_uploads/ua/biosimilars/2.pdf).

Міністерство охорони здоров'я України (2013е) Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.4:2013 «Лікарські засоби. Порівняльність біотехнологічних/біологічних продуктів при змінах у процесі їх виробництва (ICH Q5E)» (http://www.dec.gov.ua/site/file_uploads/ua/biosimilars/5.pdf).

Міністерство охорони здоров'я України (2015) Наказ МОЗ від 23.07.2015 р. № 460 «Про внесення змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення та затвердження Порядку перевірки матеріалів, поданих до заяви про державну реєстрацію окремих лікарських засобів, щодо їх обсягу» (http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20150723_0460.html).

Морозов А.М., Ніколаєва В.В., Распутник С.С. та ін. (2012) Загальні принципи доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібних лікарських засобів, які містять в якості активної субстанції білки, що отримані за допомогою біотехнологій: Метод. рекомендації. МОЗ України, Київ, 71 с.

Нестерчук М.М., Баула О.П., Гамазін Ю.О. та ін. (2013) Особливості біологічних/біотехнологічних продуктів та біосимилярів: Метод. рекомендації. МОЗ України, Державний експертний центр, Київ, 38 с.

Тронько М.Д., Чернобров А.Д. (2015) Епідеміологія цукрового діабету в Україні. Здоров'я України, 18(127): 18–20.

Шестакова М.В., Викулова О.К. (2011) Биосимиляры: презумпция «виновности». Сахарный диабет, 4(53): 91–99.

Abès R., Teillaud J.L. (2010) Impact of glycosylation on effector functions of therapeutic IgG. Pharmaceuticals, 3: 146–157.

Blevins T.C., Dahl D., Rosenstock J. et al. (2015) Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. Diabetes Obes. Metab., 17(8): 726–733.

Calvo V., Zufiiga L. (2014) EU's new pharmacovigilance legislation: considerations for biosimilars. Drug Saf., 37(1): 9–18.

Casadevall N., Nataf J., Viron B. et al. (2002) Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. N. Engl. J. Med., 346(7): 469–475.

Cheng S., Lu J., Pan C. et al. (2010) Studies of pharmacokinetic, pharmacodynamic properties and bioequivalence of recombinant insulin glargine injection in healthy man. Diabetes, 18: 387–393.

China Research and Intelligence (2015) Investigation Report on China Insulin Glargine Market, 2010–2019 (<http://www.giiresearch.com/publisher/CRI.shtml>).

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. Official Journal of the European Union, L159: 46–94.

Dranitsaris G., Amir E., Dorward K. (2011) Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations. Drugs, 71(12): 1527–1536.

Drouet L. (2012) Low molecular weight heparin biosimilars: how much similarity for how much clinical benefit? Target Oncol., 7(1): 35–42.

Ebberts H.C., Crow S.A., Vulto A.G., Schellekens H. (2012) Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. Nat. Biotechnol., 30(12): 1186–1190.

European Medicines Agency (2008a) Withdrawal Assessment Report for Insulin Human Rapid Marvel. EMEA, London, 24 p.

European Medicines Agency (2008b) Withdrawal Assessment Report for Insulin Human 30/70 Mix Marvel. EMEA, London, 24 p.

European Medicines Agency (2008c) Withdrawal Assessment Report for Insulin Human Long Marvel. EMEA, London, 25 p.

European Medicines Agency (2014) Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1), EMEA/CHMP/BMWP, London, 9 p.

European Medicines Agency (2015) Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMEA, London, 12 p.

Grabowski H., Guha R., Salgado M. (2014) Biosimilar competition: lessons from Europe. Nat. Rev. Drug. Discov., 13(2): 99–100.

Heinemann L., Hompesch M. (2011) Biosimilar insulins: how similar is similar? J. Diabetes Sci. Technol., 5(3): 741–754.

Ho R.J.Y., Gibaldi M. (2013) Biotechnology and biopharmaceuticals: transforming proteins and genes into drugs. John Wiley & Sons, New Jersey, 744 p.

Home P.D. (2011) Biosimilar insulins. Diabetes Voice, 56(2): 41–43.

Home P.D., Bergenstal R.M., Bolli G.B. et al. (2015) New insulin glargine 300 units/ml versus

glargine 100 units/ml in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial. *Diabetes Care*, 38(12): 2217–2225.

International Diabetes Federation (2015) *IDF Diabetes Atlas*, 7th edition. IDF, Brussels, 144 p.

International Market Analysis Research and Consulting (IMARC) (2010) *Global Biopharmaceutical Market Report (2010–2015)*. IMARC Report, 234 p.

Jenkins N., Murphy L., Tyther R. (2008) Post-translational modifications of recombinant proteins: significance for biopharmaceuticals. *Mol. Biotechnol.*, 39(2): 113–118.

Kannan V., Narayanaswamy P., Gadamsetty D. et al. (2009) A tandem mass spectrometric approach to the identification of O-glycosylated glargine glycoforms in active pharmaceutical ingredient expressed in *Pichia pastoris*. *Rapid. Commun. Mass. Spectrom.*, 23(7): 1035–1042.

Kessler M., Goldsmith D., Schellekens H. (2006) Immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 21: 9–12.

Klein A.V., Wang J., Bedford P. (2014) Subsequent entry biologics (biosimilars) in Canada: approaches to interchangeability and the extrapolation of indications and uses. *Generics and Biosimilars Initiative J.*, 3(3): 150–154.

Krämer I., Sauer T. (2010) The new world of biosimilars: what diabetologists need to know about biosimilar insulins. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.*, 10: 163–171.

Kuhlmann M.K., Marre M. (2010) Lessons learned from biosimilar epoetins and insulins. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.*, 10: 90–97.

Kuhlmann M.K., Schmidt A. (2014) Production and manufacturing of biosimilar insulins: implications

for patients, physicians, and health care systems. *Biosimilars*, 4: 45–58.

Lavalle-González F.J., Khatami H. (2014) The biosimilar insulin landscape: current developments. *Postgrad Med.*, 126(6): 81–92.

Li J., Liang C., Zhang H. et al. (2008) Structural identification and qualitative analysis of recombinant insulin glargine-related impurities. *Chin. Pharm. J.*, 43: 1–12.

Lundblad R.L. (2009) Approaches to the conformational analysis of biopharmaceuticals. CRC Press, New York, 366 p.

Owens D.R., Landgraf W., Schmidt A. et al. (2012) The emergence of biosimilar insulin preparations — a cause for concern? *Diabetes Technol. Ther.*, 14(11): 989–996.

Praditpornsilpa K., Tiranathanagul K., Kupatawintu P. et al. (2011) Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies. *Kidney Int.*, 80(1): 88–92.

Rosenberg A.S. (2006) Effects of protein aggregates: an immunologic perspective. *AAPS J.*, 8(3): 501–507.

Rosenstock J., Hollander P., Bhargava A. et al. (2015) Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes Obes. Metab.*, 17(8): 734–741.

Schellekens H. (2009) Biosimilar therapeutics—what do we need to consider? *NDT Plus.*, 2(1): 27–36.

Schiestl M., Stangler T., Torella C. et al. (2011) Acceptable changes in quality attributes

of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat. Biotechnol.*, 29(4): 310–312.

Schmidt A., Schaefer E., Schmeier E., Jochem M. (2011) By-product profile of insulin glargine preparations: a fingerprint of the biotechnological production process. *World Diabetes Congress of the International Diabetes Federation*, Dubai, abst. P-1429.

Singh A.K. (2008) Biosimilar epoetins: potential for variation reinforces need for regulation. *Nephrol. Times*, 1(4): 2–14.

UK Medicines Information (2015) In use product safety assessment report for Toujeo® and Abasagar® (insulin glargines) summary of assessment and its findings background Lantus® (insulin glargines). UKMI, October (http://www.ukmi.nhs.uk/filestore/ukmiaps/InsulinglarginOct-2015_1.pdf)

Verma M., Hazra P., Iyer H. et al. (2011) Basalog is similar to Lantus_ in producing glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus on multiple daily insulin regimens. *Int. J. Diabetes. Dev. Countries*, 31: 26–31.

Walenga J.M., Jeske W.P., Hoppensteadt D. et al. (2013) Comparative studies on branded enoxaparin and a US generic version of enoxaparin. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 19(3): 261–267.

Walsh G. (2005) Therapeutic insulins and their large-scale manufacture. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 67(2): 151–159.

World Health Organization (2009) Guidelines on evaluation of similar biotechnological products (SBPs). WHO, Geneva, 41 p.

Zhu L., He L., Gu Q. et al. (2009) A study on the control of fasting and postprandial hyperglycemia by glargine insulin combined with oral hypoglycemic agent. *Chin. J. Diabetes*, 17: 690–692.

Получено 05.01.2016

Тестовые вопросы

(один или несколько вариантов правильных ответов)

1. К БЛП относят лекарственные препараты, содержащие действующие вещества, полученные с помощью:

- генной инженерии
- клеточной инженерии
- иммунологии
- химического синтеза
- всех вышеперечисленных методов

2. Действующей субстанцией БЛП в большинстве случаев является:

- белковая молекула
- гормональное вещество
- полисахаридное вещество
- культура клеток

3. В чем основное принципиальное отличие БЛП от обычных лекарств?

- действующее вещество БЛП — молекула больших размеров и сложного строения
- цикл получения действующего вещества длится несколько месяцев
- стоимость БЛП намного выше
- действующее вещество БЛП получают при непосредственном участии живых организмов

4. Гетерогенность БЛП — это:

- способность действующего вещества образовывать изомеры

- проявление разной биологической активности лекарственными препаратами из разных партий
- наличие в действующем веществе молекул, отличающихся вторичной (третичной) структурой вследствие способности белковых молекул к посттрансляционной модификации
- способность белковой молекулы действующего вещества изменять структуру под влиянием факторов внешней среды

5. Лекарственный препарат, имеющий тот же самый количественный и качественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и оригинальный препарат, называется:

- референтный препарат
- генерик
- биосимиляр
- лицензированный препарат

6. Биосимиляр — это:

- то же самое, что генерик оригинального БЛП
- более дешевая копия оригинального БЛП
- БЛП, подобный по эффективности, безопасности и качеству оригинальному БЛП

- БЛП, имеющий тот же количественный и качественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и оригинальный препарат

7. Между генериками и биосимилярами:

- нет принципиальных отличий
- имеется принципиальное различие в способе получения действующего вещества
- имеется принципиальное различие в степени их схожести с референтными (оригинальными) препаратами
- имеется принципиальное различие в стоимости

8. Биосимиляры и оригинальные (референтные) БЛП отличаются:

- клинической эффективностью и безопасностью
- ценой
- штаммами клеток-производителей
- особенностями биотехнологического производства
- способом очистки «действующей» молекулы от компонентов цитоплазмы клетки-производителя
- всем вышеперечисленным

9. В отличие от генериков для биосимиляров характерны:

- намного более сложная структура
- более сложная технология производства
- гетерогенность
- иммуногенность
- все вышеперечисленное

10. Для доказательства подобия биосимиляра референтному препарату:

- достаточно проведения развернутых физико-химических исследований молекулы биосимиляра
- достаточно проведения исследовательского биоэквивалентности после подтверждения идентичности физико-химических свойств молекулы биосимиляра
- необходимо проведение сравнительного прямого двойного слепого клинического исследования

11. На европейском фармацевтическом рынке биосимиляры инсулина регистрируют:

- по тем же правилам, что и генерики
- на основании руководства EMA по регистрации биосимиляров

- на основании специального руководства EMA по регистрации биосимиляров инсулина

12. При назначении больному СД инсулина гларгин следует использовать:

- МНН
- торговое название конкретного препарата (например Лантус®, Тожео СолоСтар)
- как МНН, так и торговое название

13. При назначении биосимиляров инсулина использование торгового названия:

- не рекомендуется, поскольку ограничивает возможность замены препарата на более дешевый аналог
- рекомендуется, поскольку ограничивает возможность замены препарата на более дорогой аналог
- необходимо, поскольку зарегистрированные на фармацевтическом рынке препараты инсулина разных производителей не идентичны, а лишь подобны
- необходимо для осуществления плана фармакологического надзора за без-

опасностью и иммуногенностью конкретного препарата инсулина

- необходимо для суждения о клинической эффективности каждого конкретного препарата инсулина и его биосимиляров

14. В Украине понятие «биосимиляр»:

- используют только в специальной научной литературе
- законодательно закреплено в приказе МЗ Украины от 04.01.2013 г. № 3 как определение отдельной группы лекарственных препаратов
- законодательно закреплено в приказе МЗ Украины от 04.01.2013 г. № 3 как синоним понятия «генерик» по отношению к копиям БЛП

15. Понятие «биосимиляр» используют по отношению к копиям оригинальных препаратов:

- только рекомбинантных инсулинов короткого действия
- только рекомбинантных инсулинов длительного действия
- всех без исключения препаратов рекомбинантных и аналоговых инсулинов

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала www.umj.com.ua или отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82, ООО «МОРИОН»

Контактные данные:

ФИО _____

Почтовый адрес: индекс _____

область _____

район _____

город _____

улица _____

дом _____

квартира _____

Телефон _____

E-mail _____