

УДК 615.273+615.038

Головач І. Ю., д-р мед. наук, професор, керівник Центру ревматології
Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

Біосиміляри низькомолекулярних гепаринів: чому їх можна порівнювати з оригінальними біологічними засобами

Резюме. Біологічно подібні лікарські засоби (біосиміляри) стали реальністю в Європейському Союзі, Сполучених Штатах Америки та інших країнах, зокрема в Україні. Незважаючи на встановлений законодавчий шлях впровадження біосимілярів в Європейському Союзі з 2005 року, посилення контролю за їх розробкою та ліцензуванням, багато клініцистів неохоче розглядають біосиміляри як варіант лікування для пацієнтів. Основні проблеми, що виникають у зв'язку з біоаналоговими препаратами, пов'язані з їх фармакологічною якістю, безпекою (особливо імуногенністю), ефективністю (зокрема в екстраполятивних показниках) та взаємозамінністю. Чітке розуміння наукових принципів біологічно-аналогічної концепції та доступу до об'єктивної інформації про ліцензовані біосиміляри є важливим для лікарів відносно прийняття інформованих і зважених рішень щодо лікування пацієнтів. У цій статті розглянуто питання можливості застосування біосимілярів низькомолекулярних гепаринів у клінічній практиці. Наведені дані щодо біоеквівалентності та взаємозамінності біоаналогового препарату еноксапарину натрію «Фленокс» до оригінального препарату «Клексан». Якість еноксапарину натрію «Фленокс» регулюється вимогами власної специфікації та відповідає фармакопейним вимогам. Клінічні випробування підтвердили високу ефективність та безпеку застосування цього препарату.

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

Уже минуло 100 років з того часу, коли Джей Мак Лін, студент медичного факультету Університету Джона Хопкінса в Балтиморі, у 1916 році випадково виявив антитромботичні властивості ефірних екстрактів ліпоїдів печінки, а його наставник Вільям Хауел надалі детально дослідив їх властивості та назвав цю субстанцію «гепарином». На той час відкриття залишилося практично непоміченим, але в подальшому стало революційним [6]. Епоха клінічного застосування гепарину розпочалася в 1935 році; перші публікації щодо його клінічного застосування датуються 1937 роком [7]. Уже під час Другої світової війни гепарин застосовували для профілактики тромботичних ускладнень, а наприкінці 60-х років минулого століття вводили в/м та в/в. Підшкірне введення значно спростило застосування препарату. У 1975 та 1977 рр. у відомому журналі *Lancet* було опубліковано блискучі роботи Kakkar V. із співавт., в яких була переконливо продемонстрована провідна роль гепарину (кальципарину – висококонцентрованої кальцієвої солі гепарину) у запобіганні післяопераційним тромбозам [23, 28].

У 1976 році практично одночасно в трьох зарубіжних лабораторіях було зроблено відкриття щодо неоднорідності гепарину: виявлено існування безлічі гепаринів, які відрізняються за своєю молекулярною масою, що своєю чергою визначається довжиною мукополісахаридного ланцюга і коливаєть-

ся від 2000 до 30 000 Да. Фракціонування гепаринів довело, що гальмування Ха-фактора відбувається головним чином під дією гепарину з низькою молекулярною масою, а гепарини з більшою молекулярною масою здатні значною мірою пригнічувати функцію тромбіну. Незабаром став можливим випуск лікарських препаратів низькомолекулярних гепаринів (НМГ): перший із них отримав назву надропарин (комерційна назва «Фраксипарин», 1982), потім фірма KABI створила свій НМГ – дальтепарин («Фрагмін»), а фірма Ron-Poulenc-Rorer – еноксапарин («Клексан») [2]. На сьогодні в світі налічується досить велика кількість НМГ, а останніми роками на фармацевтичний ринок вийшли біоаналоги (біосиміляри) оригінальних НМГ.

Нині на рубежі столітнього ювілею цього неймовірного відкриття проблема управління згортальною/протизгортальною системою крові стає надактуальною. Це пов'язано з багатьма факторами: наявністю специфічних захворювань, пов'язаних із виникненням тромбозів і коагулопатій; упровадженням у практику великих за обсягом операцій у пацієнтів з тяжкими супутніми захворюваннями та станами; активним застосуванням екстракорпоральних контурів у практиці реаніматології, нефрології, ревматології тощо; збільшенням популяції хворих із стенованими артеріями і/або протезованими серцевими клапанами [2]. Уже згадана проблема безпосередньо стосується лікарів практично всіх спеціальностей, але особливо – хірургів, кардіологів, ортопедів, неврологів, анестезіологів-реаніматологів. Низькомолекулярні гепарини міцно зайняли нішу профілактики тромбозів у пацієнтів хірургічного, ортопедичного профілю і хворих, які перебувають у відділеннях реанімації, завдяки загально-визнаним перевагам цих лікарських препаратів: вищій клінічній ефективності, прогнозованій антикоагулянтній дії, пролонгованому ефекту, скороченню частоти введень, відсутності потреби в інтенсивному лабораторному контролі, менш істотному впливу на функцію тромбоцитів, меншій вірогідності розвитку побічних ефектів порівняно із нефракціонованими гепаринами (НФГ) [2, 10]. У разі призначення НМГ рідше відзначається розвиток остеопорозу за рахунок меншого зв'язування препаратів з остеобластами, що має особливе значення при застосуванні в осіб старших вікових груп [12]. Отже, створення фракціонованих, або низькомолекулярних, гепаринів, уможливило зручніше і безпечніше застосування прямих антикоагулянтів. Ці препарати гарантовано всмоктуються при підшкірному введенні.

Слід наголосити також на порівняльній безпеці тривалого використання НМГ у вагітних.

Ефективність і безпечність еноксапарину натрію вивчали в рандомізованих клінічних дослідженнях протягом більш ніж 25 років за такими основними показниками [13, 15, 22, 25, 27]:

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

Останніми роками проводили великі клінічні дослідження для вивчення ефективності продовженої тромбопрофілактики за допомогою еноксапарину в пацієнтів терапевтичного профілю (EXCLAIM), а також ефективності та безпеки препарату у хворих з ішемічним інсультом (PREVAIL) [24, 30]. Було

проведено додаткові клінічні дослідження у хворих з гострим коронарним синдромом (STEEPLE, ATOLL, SYNERGY), необхідність яких була пов'язана зі змінами тактики лікування цього стану, зокрема зі збільшенням частоти інвазивних втручань на коронарних артеріях. Крім того, еноксапарин застосовували як стандартний антикоагулянт для порівняння в багатьох контрольованих клінічних дослідженнях, в яких вивчали нові антитромботичні засоби.

Отже, ефективність і безпечність еноксапарину ретельно вивчені в численних клінічних дослідженнях за широким спектром показань, що дозволяє розглядати його як універсальний антикоагулянт, який можна застосовувати практично в будь-яких ситуаціях, коли потрібна парентеральна антикоагуляція, у тому числі для лікування й профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів терапевтичного і хірургічного профілю та для лікування гострого коронарного синдрому з підйомом і без підйому сегмента ST.

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

Оригінальний (інноваційний) препарат – це лікарський препарат, який уперше в світі було зареєстровано на підставі повної документації, що стосується його ефективності, безпеки і якості (так званого повного реєстраційного досьє). Оригінальний лікарський препарат залежно від технології виробництва може бути як хіміосинтетичним, так і біотехнологічним. Низькомолекулярні синтезовані лікарські засоби («звичайні», «хіміосинтетичні», «маломолекулярні») – лікарські засоби, що отримують шляхом послідовних стадій хімічного синтезу. Високотехнологічні (біотехнологічні) лікарські препарати – лікарські засоби, що містять діючі речовини, отримані за допомогою найсучасніших методів біотехнології: генна інженерія, клітинна інженерія, гібридомні технології, інженерна ензимологія, інженерна імунологія, контрольована експресія генів, моноклональні антитіла тощо [1]. Такими біотехнологічними препаратами є інсуліни, еритропоетин, фактори згортання крові, гормон росту, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, низькомолекулярні гепарини, моноклональні антитіла та ін. Саме на біотехнологічні препарати покладають основні надії як на засоби боротьби з найнебезпечнішими неінфекційними захворюваннями сучасності (рак, розсіяний склероз, хвороба Альцгеймера, хвороби накопичення тощо) [4].

У деяких з оригінальних молекул закінчується термін патенту, у зв'язку з чим з'являються нові препарати, мета яких – замінити референсний продукт [18]. Саме закінчення терміну патентного захисту на численні оригінальні біопрепарати стало ключовим фактором розробки так званих біосимілярів, які є відтвореними версіями оригінальних біотехнологічних засобів. Уперше термін «біосиміляр» з'явився у 2003 році в директиві Європейського Союзу, де наголошувалося на важливості розуміння відмінностей біосимілярів від генериків [17]. Відповідно до визначення Європейської агенції з лікарських препаратів біосиміляр (biosimilar), або «подібний біологічний лікарський продукт» (similar biological medicinal product) – це відтворений за допомогою біотехнологій лікарський засіб, схожий з оригінальним біотехнологічним лікарським засобом, і

представлений на реєстрацію після закінчення терміну дії патенту оригінального лікарського засобу [9]. На відміну від генериків, які є точною копією маломолекулярного (хіміосинтетичного) лікарського препарату, синтезованого хімічним шляхом, зі структурною і терапевтичною ідентичністю референтному продукту, біосиміляри – це схвалена нова версія біологічних агентів, яка реєструється після закінчення терміну дії патенту [31]. Щодо генериків, то за умови належної якості діючої субстанції, допоміжних речовин і технології виробництва вони можуть бути практично ідентичними оригіналу. Підтвердження біоеквівалентності (схожості фармакокінетичних параметрів оригінального й генеричного препаратів) є достатньою підставою для визнання можливості взаємозаміни препаратів. Відносно біосимілярів ситуація принципово інша. Оскільки їх виробництво пов'язане з участю біологічних об'єктів, які володіють значною індивідуальністю і мінливістю, біосиміляри ніколи не зможуть бути ідентичними референтному (оригінальному) препарату – вони можуть бути тільки подібними до нього [1, 9]. Саме цей факт і закріплено в термінології – біосиміляр, біоаналог, біоподібний препарат, follow-on protein products («препарат, подібний до білкових лікарських засобів»). Тому безпека й ефективність цих продуктів буде значно залежати від надійності контролю якості.

Однак навіть оригінальні препарати, вироблені в різні роки, можуть відрізнятися один від одного, що пов'язано із феноменом мікрогетерогенності [14]. У процесі формування просторової структури, що відповідає за біологічні властивості, молекула білка суттєво модифікується за рахунок внутрішньомолекулярних зшивок, вирізання частин молекули, приєднання різних хімічних груп. Саме тому навіть очищений оригінальний препарат є неоднорідним і представленим цілою низкою білкових молекул, що незначно різняться між собою [21], а найменші зміни технології синтезу можуть істотно змінити біологічні властивості кінцевого продукту [29]. Оскільки біологічна система, яка застосовується у процесі виробництва біологічних лікарських засобів, є мінливою, кінцевий продукт процесу, тобто препарат, також буде мати деякий ступінь мінливості (мікрогетерогенності). Це стосується не лише біосимілярів, а й оригінальних біологічних лікарських засобів, створених у різні роки.

Біоаналоги (біосиміляри), як і генерики, забезпечать нижчу вартість терапії за рахунок меншої ціни відтвореного продукту, тому слід очікувати появи значної кількості біосимілярів після закінчення патентного захисту основних біотехнологічних оригінальних препаратів. Як прогнозується, у майбутньому біосиміляри відіграватимуть важливу роль в охороні здоров'я, як більш дешеві й доступні версії оригінальних біофармацевтичних препаратів. Сьогодні великі фармацевтичні компанії вкладають значні кошти в розробку і впровадження біоподібних препаратів, фармацевтичний ринок щорічно поповнюється новими біосимілярами, а регуляторні органи (FDA в США та EMA в Європі) щорічно схвалюють застосування біосимілярів у клінічній практиці лікування різних захворювань. Нині світовий фармацевтичний ринок йде шляхом розробки та впровадження нових інноваційних препаратів біологічної природи як більш ефективних і безпечних, що безпосередньо діють на патологічні процеси в організмі. На рисунку 1 представлено графік, що показує країни, які слідують за Європейським Союзом у розробці біосимілярів. Європейський Союз був певним «двигуном» у визначенні біосимілярів, впровадженні законодавства і керівних принципів для виробників біоаналогічних препаратів.

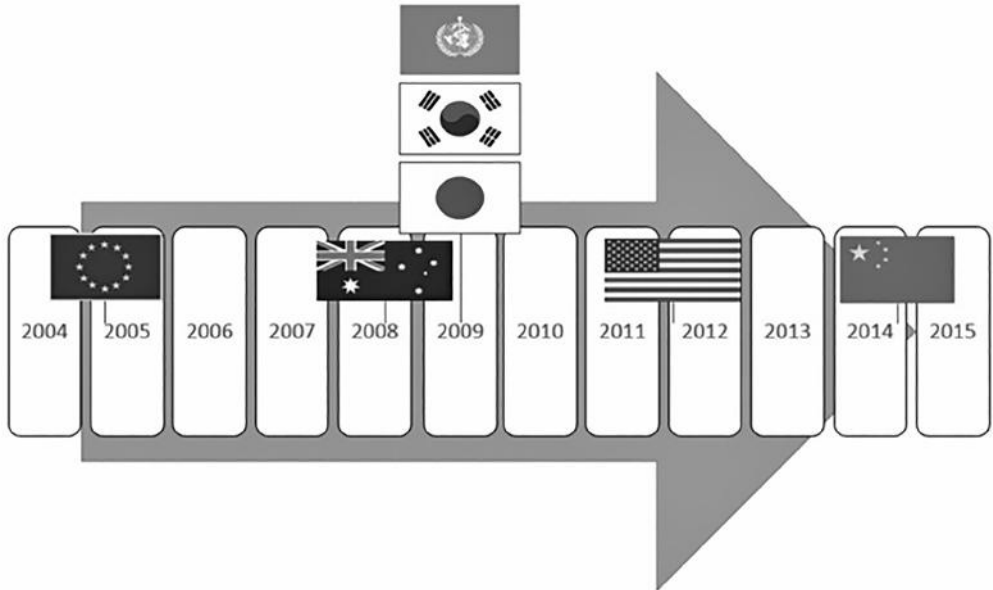


Рисунок 1. Країни, розташовані в хронологічному порядку, які відіграють провідну роль у розробці біосимілярів

За даними компанії Thomson Reuters, висвітленими у доповіді «Biosimilars: a global perspective of a new market – opportunities, threats and critical strategies 2014», на сьогодні понад 700 біосимілярів перебувають на початковій стадії розробки. Їх створенням займаються понад 200 біофармацевтичних компаній і дослідницьких установ у всьому світі [16]. Світовий ринок біосимілярів до 2020 року сягне 11–25 млрд доларів за прогнозами американської компанії IMS Health, яка спеціалізується на дослідженнях світового фармацевтичного ринку.

Водночас у науковій літературі останніх років гостро дискутуються питання, чи зможуть біосиміляри замінити оригінальні препарати і яким чином можна регулювати процеси їх розробки і реєстрації. Ефективність біосимілярів вимагає забезпечення суворого контролю кожної стадії виробництва препарату, а питання взаємозамінності оригінального біологічного препарату і його біоаналогів є досить гострим.

До біотехнологічних препаратів відносять і НМГ. Низькомолекулярні гепарини отримують з НФГ, який має біологічне джерело – найчастіше клітини кишечника свині. Молекула НФГ з молекулярної масою 15 кДа є складним поєднанням олігосахаридних ланцюгів, що складаються з цукрів. Молекули НМГ синтезують за допомогою різних біотехнологій – азотнокислої, гепариназної або лужної деполімеризації олігосахаридного ланцюга з утворенням молекули масою близько 3,7 кДа; вміст у кожній з них фрагментів із різною молекулярною масою є неоднаковим, тому всі вони мають різне співвідношення своєї активності щодо Ха- та ІІа-факторів (таблиця 1), а відтак і терапевтичні характеристики. Розкид молекулярної маси НМГ досить великий – від 3000 до 7000 Да. У свою чергу, молекулярна маса (або довжина гепа-

ринового ланцюжка) визначає вираженість інгібуючого впливу препарату на тромбін. Оскільки анти-Ха-активність є стабільною властивістю всіх НМГ, різну вираженість пригнічення тромбіну позначають у вигляді відношення анти-Ха/анти-IIa. Чим менше це співвідношення, тим вища антитромбінова активність препарату. У цьому аспекті необхідно відзначити, що повне перенесення досвіду роботи з одним НМГ на інший є неправомірним [7].

Таблиця 1. Зіставлення НМГ за хімічними властивостями

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

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

Терміни дії патентів на існуючі оригінальні НМГ або вже закінчилися, або ж невдовзі закінчуються, тому на фармацевтичних ринках почали з'являтися біоаналоги оригінальних НМГ. У цьому є безсумнівна позитивна тенденція: широка доступність біосимілярів НМГ може суттєво зменшити витрати на лікування [8]. У 2010 році FDA (Food and Drug Administration – Управління із санітарного нагляду за харчовими продуктами та лікарськими препаратами США) схвалило перший біоаналог НМГ еноксапарину («Ловенокс», Sandoz) для клінічного застосування за всіма медичними показаннями, за якими було схвалено оригінальний препарат [19]. В Україні фармацевтичне підприємство ПАТ «Фармак» розробило необхідну аналітичну й технологічну документацію і зареєструвало один з найефективніших препаратів НМГ – еноксапарин натрію у формі in bulk – розчин для ін'єкцій фармацевтичної компанії Engineering Co., Ltd. у шприцах 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, 4000 анти-Ха МО/0,4 мл, 6000 анти-Ха МО/0,6 мл, 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію відповідно 20, 40, 60 і 80 мг. Зареєстровано препарат під торговою назвою «Фленокс» [3].

Реєстрація відтворених препаратів офіційними органами проводиться за спрощеною схемою і не передбачає повторення доклінічних і клінічних досліджень ефективності й безпеки, які послугували підставою для схвалення оригінального лікарського засобу. Однак підтвердити схожість біологічних препаратів та їх «біокопій» значно складніше, тому підходи до реєстрації біоаналогів залишаються предметом постійних дебатів [10].

На думку експертів Європейського агентства з ліків (EMA – European Medicines Agency), НМГ є занадто складними біологічними молекулами, тому їх біосиміляри не можна реєструвати на підставі спрощеної процедури, яка може використовуватися в разі невеликих синтетичних молекул. У 2013 році ЕМА опублікувало рекомендації (ЕМА/СНМР/ВМWP/522386/2011) з експертизи біоаналогів НМГ [20], в яких зазначено, що зв'язок між ефективністю

НМГ та їх будовою остаточно не вивчений, а фармакодинамічні показники, такі як анти-Ха та анти-IIa-активність, не дають змогу повністю передбачити їх клінічні наслідки. У рекомендаціях пропонується така процедура доклінічної і клінічної експертизи біоаналогів НМГ перед їх офіційним схваленням:

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

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

Нині типовий протокол клінічного дослідження на відтворення біоаналогів включає порівняльне оцінювання ефективності (фармакодинамічні параметри), безпеки (переносимості) і фармакокінетики щодо препарату порівняння. Під час фармакокінетичних досліджень біоаналогів можливе як пряме їх визначення в плазмі крові (наприклад, моноклональні антитіла із застосуванням методу імуноферментного аналізу), так і непряме (наприклад, за анти-Ха активністю для еноксапарину натрію).

У нашій країні поняття «біосиміляр» законодавчо закріплено в Наказі МОЗ України від 04.01.2013 р. № 3 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 р. № 426 та визнання такими, що втратили чинність, деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України з питань реєстрації лікарських засобів», а також в оновленій версії Наказу МОЗ України від 23.07.2015 р. № 460 «Про внесення змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення та затвердження порядку перевірки матеріалів, доданих до заяви про державну реєстрацію окремих лікарських засобів, щодо їх обсягу» [9, 11].

На сьогодні регуляторна база реєстрації біосимілярів в Україні гармонізована з європейським законодавством. У період 2013–2014 рр. Державним експертним центром МОЗ України розроблено та затверджено блок нормативних документів щодо всього спектра питань, пов'язаних з фармацевтич-

ною розробкою, визначенням якості та стабільності біотехнологічних продуктів, принципи доклінічного і клінічного вивчення біосимілярів [11].

Стосовно діючої речовини препаратів «Клексан» і «Фленокс», то нею є еноксапарин натрію – натрієва сіль НМГ, що одержують шляхом лужної деполімеризації бензилефірних похідних гепарину зі слизової оболонки кишечника свиней. Технологія отримання еноксапарину компанії Hangzhou Jiuyuan Gene Engineering Co., Ltd. аналогічна технології фірми «Авентіс Фарма» [26]. Якість еноксапарину натрію компанії Hangzhou Jiuyuan Gene Engineering Co., Ltd. регулюється вимогами власної специфікації та відповідає фармакопейним вимогам [3]. Вихідна сировина для виробництва еноксапарину натрію – гепарин натрію – відповідає вимогам Європейської Фармакопеї і має сертифікат відповідності Європейської Фармакопеї. Виробництво субстанції еноксапарину натрію фірми Hangzhou Jiuyuan Gene Engineering Co., Ltd. проводять за технологією, що і субстанції фірми «Санofi Авентіс». За результатами ядерної магнітно-резонансної спектроскопії, діюча речовина препаратів «Клексан» та «Фленокс» є практично ідентичною стандартному зразку НМГ. Домішок хондроїтину, хондроїтин сульфату і дерматан сульфату не виявлено. Показники фактичної якості препарату «Фленокс» порівняно з іншими біосимілярами в рамках статистичного відхилення практично не відрізняються [16].

Відтворення лікарських засобів різними виробниками – неминучий процес, який має важливе значення для системи охорони здоров'я, оскільки призводить до зниження вартості ліків, стимулює конкуренцію і спонукає виробників до розробки нових оригінальних препаратів. Однак експертиза відтворених препаратів, яка проводиться органами охорони здоров'я, повинна гарантувати їх високу якість та адекватні ефективність і безпеку. На думку експертів Європейського агентства з ліків, що регулює процес схвалення лікарських речовин в країнах Європейського Союзу, для реєстрації біосимілярів НМГ потрібно не тільки представити результати фармакодинамічних досліджень *in vitro* та *in vivo*, а й провести принаймні одне подвійне сліпе рандомізоване клінічне дослідження з метою підтвердження порівнянності ефективності та безпеки біоаналогів і оригінального НМГ в профілактиці тромбоемболічних ускладнень після великих за обсягом ортопедичних операцій.

Проведені клінічні випробування НМГ «Фленоксу» при ендопротезуванні кульшового суглоба (40 мг підшкірно 1 раз на добу впродовж 10 днів) продемонстрували достовірно профілактичну дію відносно тромбоемболічних післяопераційних ускладнень, а також безпечність препарату [5]. У пацієнтів, які отримували еноксапарин «Фленокс™», не спостерігалось жодного достовірного випадку тромбоемболії легеневої артерії, геморагічних ускладнень (кровотечі, гематом у ділянці післяопераційної рани), тромбоцитопенії. Не було зафіксовано також жодного випадку підвищеної кровоточивості під час операції і в післяопераційний період. На фоні введення антикоагулянту еноксапарину «Фленокс™» анти-Ха-факторна активність становила рекомендований рівень для пацієнтів високого ризику – $0,51 \pm 0,043$ МО/мл.

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

1. Принципи, якими керуються при розробленні біосимілярів, є науково обґрунтованими та поширеними в Європейському Союзі, Сполучених Штатах Америки та інших регіонах світу з розвинутою та жорсткою системою регуляції.

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

3. Біосиміляри мають бути дуже подібними до еталонного продукту з точки зору фізико-хімічних і функціональних характеристик та клінічної ефективності. Широка структурна та функціональна характеристика й порівняння біоаналогового та референсного (еталонного) продукту є основою розвитку біосимілярів.

4. Первинна амінокислотна послідовність має бути однаковою для біосиміляра та оригінального продукту. Незначні відмінності в структурі молекули (мікрогетерогенність) можуть бути прийнятними, якщо це є належним чином виправданим з огляду на його потенційний вплив на безпеку та ефективність.

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

6. Екстраполяція даних щодо ефективності та безпеки на інші показники референсного продукту, які не були досліджені під час клінічного випробування біосиміляра, завжди вимагає переконливого наукового обґрунтування, яке повинно містити інформацію щодо механізму дії, токсичності та імуногенності при кожному новому показанні до застосування.

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

8. Необхідний жорсткий план моніторингу оцінювання ризиків для післяліцензійного нагляду за всіма новими лікарськими засобами, у тому числі й біосимілярами.

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

Golovach I. Yu., Doctor of Medical Science, Professor, Head of Rheumatology center Clinical Hospital “Feofaniya”, Kyiv, Ukraine

Biosimilars of low-molecular-weight heparin: why they are comparable to original biologicals

SUMMARY. Biologically similar medications (biosimilars) have become a reality in the European Union, the United States of America and other countries, particularly in Ukraine. Despite an established legal pathway for biosimilars in the European Union since 2005, increased control and detailed guidance on data requirements for their development and licensing, many clinicians are reluctant to consider biosimilars as a treatment option for their patients. Major concerns voiced about biosimilars are related to their pharmaceutical quality, safety (especially immunogenicity), efficacy (particularly in extrapolated indications), and interchangeability with the originator product. A clear understanding of the scientific principles of the biosimilar concept and access to unbiased information on licensed biosimilars are extremely important for physicians to make well-informed and balanced decision on patient care. The possibility of using biosimilars of low molecular weight heparins in clinical practice is discussed in this article. The data on bioequivalence and interchangeability of bioanalogs of the drug enoxaparin sodium “Flenox” and the original medication “Clexane” is given. The quality of enoxaparin sodium “Flenox” is regulated by the requirements of its own

specification and meets the requirements of pharmacopoeia. Clinical trials have confirmed the high efficacy and safety of the drug.

KEYWORDS: biosimilars, original medication, interchangeability, bioequivalence, low molecular weight heparins, Flenox.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бездетко Н. В. Биосимиляры – клинические и регуляторные аспекты / Н. В. Бездетко // Клиническая онкология. – 2015. – № 2 (18). – С. 28–30.
2. Бокарев И. Н. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике / И. Н. Бокарев, Л. В. Попова, Т. В. Козлова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 512 с.
3. Фармакопейні аспекти якості препарату «Фленокс» на основі еноксапарину / М. І. Борщевська, В. А. Коноваленко, Г. І. Борщевський, І. В. Комаров // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2009. – № 2 (9). – С. 57–65.
4. Биосимиляры – препараты будущего / Е. А. Ельцова, Г. В. Раменская, Е. А. Смолярчук, А. В. Бушманова // Фармакокинетики и фармакодинамика. – 2015. – № 1. – С. 12–15.
5. Эноксапарин в профилактике тромбозомболических осложнений при эндопротезировании суставов / Н. А. Корж, В. А. Филиппенко, Ф. С. Леонтьева, О. А. Подгайская // Здоровье Украины. – 2006. – № 17. – С. 5–6.
6. Кричевский Л. А. Низкомолекулярные гепарины в современной системе управления свертываемостью крови / Л. А. Кричевский // Доктор.Ру. – 2015. – № 15–16 (116–117). – С. 42–48.
7. Левшин Н. Ю. Низкомолекулярный гепарин второго поколения: эффективность, безопасность, мотивация приоритетного применения в клинической практике / Н. Ю. Левшин, А. А. Баранов, А. В. Аршинов // Трудный пациент. – 2014. – № 12 (6). – С. 7–14.
8. Мамчур В. И. Воспроизведенные низкомолекулярные гепарины: вопросы регистрации биосимиляров / В. И. Мамчур, А. Э. Левых, Е. А. Подплетняя // Хірургія України. – 2011. – № 3. – С. 57–62.
9. Матвеева О. В. Биосимиляры. Питання безпеки їх застосування / О. В. Матвеева, В. Є. Біхар, В. П. Яйченя // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 1 (87). – С. 26–30.
10. Моисеев С. В. Все ли мы знаем о низкомолекулярных гепаринах? / С. В. Моисеев, Е. А. Макаров // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – № 5 (23). – С. 5–10.
11. Особливості біологічних/біотехнологічних продуктів та біосимилярів: метод. рекомендації / [М. М. Нестерчук, О. П. Баула, Ю. О. Гамазін та ін.]. – К., 2013. – 38 с.
12. Стуров Н. В. Клиническая фармакология НМГ: важнейшие аспекты / Н. В. Стуров // Трудный пациент. – 2006. – № 4 (11). – С. 38–42.
13. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study / R. Alkhan, A. Cohen, S. Combe, [et al.] // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2003. – Vol. 14 (4). – P. 341–346.
14. Development of biosimilars / A. Al-Sabbagh, E. Olech, J. E. McClellan, [et al.] // Semin Arthritis Rheum. – 2016. – Vol. 45 (5). – P. S11–S18.
15. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer / D. Bergqvist, G. Agnelli, A. Cohen, [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346 (13). – P. 975–980.
16. Burian E. A. Key aspects of the launch biosimilars in the pharmaceutical market of Ukraine / E. Burian // The Progressive Researches Science & Genesis. – 2015. – Vol. 1. – P. 21–25.
17. COMMISSION DIRECTIVE 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community // Official Journal of the European Union. – 2003. – Vol. L159. – P. 46–94. – Mode to access: eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:159:0046:0094:en:PDF.
18. Dranitsaris G. Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations / G. Dranitsaris, E. Amir, K. Dorward // Drugs. – 2011. – Vol. 71. – P. 1527–1536.
19. FDA News Release, July 23, 2010. – 2010. – Mode to access: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm220092.htm>.
20. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins. EMA/134870/2012 / European Medicines Agency. – London, 2013. – P. 1–9.

21. Jenkins N. Post-translational modifications of recombinant proteins: significance for biopharmaceuticals / N. Jenkins, L. Murphy, R. Tyther // *Mol. Biotechnol.* – 2008. – Vol. 39 (2). – P. 113–118.
22. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / S. Kahn, W. Lim, A. Dunn, [et al.] // *Chest.* – 2012. – Vol. 141 (2). – P. e195S–e226S.
23. Prevention of Fatal Postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. Reappraisal of results of international multicentre trial / V. V. Kakkar, T. P. Corrigan, D. P. Fossard, [et al.] // *Lancet.* – 1977. – Vol. 1 (8011). – P. 567–569.
24. Comparison of the efficacy of fixed-dose enoxaparin and adjusted-dose unfractionated heparin in patients with cerebral venous thrombosis / P. Korathanakun, C. Petpichetchian, W. Petpichetchian, P. Sathirapanya // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2017. – Vol. 159. – P. 50–54.
25. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease / G. Merli, T. Spiro, C. Olsson, [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 134 (3). – P. 191–202.
26. PCT/EP2005/003720. Method for quantitatively determination specific constituting heparins or low molecular weight heparins using HPLC / Viskov C., Mourier P.; Aventis Pharma S. A. – EP1730200 B1; date of filing 22.03.2005; date of publication 23.04.2014, Bulletin 2014/17.
27. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: doubleblind randomised comparison of enoxaparin versus placebo / A. Planes, N. Vochelle, J.-Y. Darmon, [et al.] // *Lancet.* – 1996. – Vol. 348. – P. 224–228.
28. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial // *Lancet.* – 1975. – Vol. 306 (7924). – P. 45–51.
29. Schellekens H. Biosimilar therapeutics – what do we need to consider? / Schellekens H. // *NDT Plus.* – 2009. – Vol. 2 (1). – P. i27–i36.
30. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison / D. Sherman, G. Albers, C. Bladin, [et al.] // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369 (9570). – P. 1347–1355.
31. 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 // *Official Journal of the European Union.* – 2003. – Vol. L159. – P. 46–94. – Mode to access: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:159:0046:0094:EN:PDF>.
32. Biosimilars: what clinicians should know / M. Weise, M. C. Bielsky, K. De Smet, [et al.] // *Blood.* – 2012. – Vol. 120 (26). – P. 5111–5117.

REFERENCES

1. Bezdetko NV. [Biosimilars – clinical and regulatory aspects]. *Klinicheskaya onkologiya.* 2015;2(18):28–30. (in Russian).
2. Bokarev IN, Popova LV, Kozlova TV. [Thrombosis and antithrombotic therapy in clinical practice]. Moscow: Medical News Agency; 2009. (in Russian).
3. Borshchevska MI, Konovalenko VA, Borshchevskiy HI, Komarov IV. [Pharmacopeial aspects of the quality of the drug “Phloenox” on the basis of enoxaparin. *Pharmacology and drug toxicology.* 2009;2(9):57–65. (in Ukrainian).
4. Eltcova EA, Ramenskaya GV, Smolyarchuk EA, Bushmanova AV. [Biosimilars – drugs of the future]. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2015;1:12–15. (in Russian).
5. Korzh NA, Filippenko VA, Leontyeva FS, Podgayskaya OA. [Enoxaparin in the prevention of thromboembolic complications in arthroplasty]. *Zdorovia Ukrainy.* 2006;17:5–6. (in Russian).
6. Krichevsky LA. [Low-Molecular-Weight Heparins’ Role in Current Strategies for Controlling Blood Coagulation]. *Doctor.Ru.* 2015;15–16(116–117):42–48. (in Russian).
7. Levshin NYu, Baranov AA, Arshinov AV. [Low Molecular Weight Heparin of Second Generation: Effectiveness, Safety and Motivation for its Priority Use in Clinical Practice]. *Trudnyy patsient.* 2014;12(6):7–14. (in Russian).
8. Mamchur VI, Levykh AE, Podpletniaya YeA. [The replicated low molecular weight heparins: questions of biosimilar

-
- registration]. *Khirurgiia Ukrainy*. 2011;3:57–62. (in Russian).
9. Matveeva OV, Blikhar VYe, Yaichenia VP. [Biosimilars. Safety issues of their application]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2012;1(87):26–30. (in Ukrainian).
 10. Moiseev SV, Makarov EA. [What we know and do not know about low molecular weight heparins?] *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2014;23(5):5–10. (in Russian).
 11. Nesterchuk MM, Baula OP, Hamazin YuO, Doroshuk LV, Matvieieva OV. [Features of biological/biotechnological products and biosimilars: Methodical recommendations]. Kyiv; 2013. (in Ukrainian).
 12. Sturov NV. [Clinical pharmacology with low molecular weight heparins: the most important aspects]. *Trudny patsient*. 2006;4(11):38–42. (in Russian).
 13. Alikhan R, Cohen A, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Olsson CG, Turpie AG. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2003;14(4):341–6.
 14. Al-Sabbagh A, Olech E, McClellan JE, Kirchoff CF. Development of biosimilars. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(5):S11–8.
 15. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, Dietrich-Neto F; ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N. Engl. J. Med*. 2002;346(13):975–80.
 16. Burian EA. Key aspects of the launch biosimilars in the pharmaceutical market of Ukraine. *The Progressive Researches Science & Genesis*. 2015;1:21–25.
 17. COMMISSION DIRECTIVE 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community. *Official Journal of the European Union*. 2003;L159:46–94. Available from: eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:159:0046:0094:en:PDF. Accessed 18 Aug 2017.
 18. Dranitsaris G, Amir E, Dorward K. Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations. *Drugs*. 2011;71:1527–36.
 19. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. FDA News Release, July 23, 2010. [cited 2017 Sept 03]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm220092.htm>.
 20. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins. EMA/134870/2012. London; 2013. 9 p.
 21. Jenkins N, Murphy L, Tyther R. Post-translational modifications of recombinant proteins: significance for biopharmaceuticals. *Mol. Biotechnol*. 2008;39(2):113–8.
 22. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, Cook DJ, Balekian AA, Klein RC, Le H, Schulman S, Murad MH. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e195S–e226S.
 23. Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP, Sutherland I, Thirwell J. Prevention of Fatal Postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. Reappraisal of results of international multicentre trial. *Lancet*. 1977;1(8011):567–9.
 24. Korathanakhun P, Petpichetchian C, Petpichetchian W, Sathirapanya P. Comparison of the efficacy of fixed-dose enoxaparin and adjusted-dose unfractionated heparin in patients with cerebral venous thrombosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;159:50–4.
 25. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, Elias D, Grigg A, Musset D, Rodgers GM, Trowbridge AA, Yusen RD, Zawilska K; Enoxaparin Clinical Trial Group. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann. Intern. Med*. 2001;134(3):191–202.
 26. Viskov C, Mourier P, inventors; Aventis Pharma S. A., assignee. Method for quantitatively determination specific constituting heparins or low molecular weight heparins using HPLC. European Patent EP1730200 B1. 2014 Apr 23.
 27. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Bellaud M, Huet Y. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: doubleblind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet*. 1996;348:224–8.
 28. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. *Lancet*. 1975; 306(7924):45–51.

-
29. Schellekens H. Biosimilar therapeutics – what do we need to consider? *NDT Plus*. 2009;2(1):i27–i36.
30. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, O’Riordan W, Pineo GF; PREVAIL Investigators. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet*. 2007;369(9570):1347–55.
31. 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. *Official Journal of the European Union*. 2003;L159:46–94. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:159:0046:0094:EN:PDF>. Accessed 18 Aug 2017.
32. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, Gravanis I, Heim HK, Heinonen E, Ho K, Moreau A, Narayanan G, Kruse NA, Reichmann G, Thorpe R, van Aerts L, Vleminckx C, Wadhwa M, Schneider CK. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*. 2012;120(26):5111–7.

Стаття надійшла в редакцію 02.10.2017 р.