

УДК 616.379-008.64:615.252

ДЭВИД Р. ОУЭНС (DAVID R. OWENS),врач, член Королевского терапевтического колледжа,^{1*}**ВОЛЬФАНГ ЛАНГРАФ (WOLFGANG LANDGRAF), к.н.,^{2,3}****АНДРЕА ШМИДТ (ANDREA SCHMIDT), к.н.,²****РЕЙНХАРД Г. БРЕЦЕЛЬ (REINHARD G. BRETZEL), врач, к.н.,⁴****МАРТИН К. КУЛЬМАН (MARTIN K. KUHLMANN), врач⁵**¹Институт молекулярной и экспериментальной медицины, Университет Кардиффа, Уэльс, Соединенное Королевство.²«Санофи-Авентис», Франкфурт, Германия.³Третье терапевтическое отделение, Университет им. Карла Густава Каруса, Дрезден, Германия.⁴Гисенский университет имени Юстуса Либиха, Германия⁵Отделение нефрологии, Вивантес клиника во Фридрихсхайне (Vivantes Klinikum im Friedrichshain), Берлин, Германия.

*Почетный профессор

DTT

Diabetes Technology & Therapeutics

ПОЯВЛЕНИЕ БИОСИМИЛЯРОВ ИНСУЛИНА – ПРИЧИНА ДЛЯ БЕСПОКОЙСТВА?

Несколько биофармацевтических препаратов, включая инсулин и аналоги инсулина, являются или в скором времени станут незапатентованными лекарственными средствами, и, следовательно, у компаний появится возможность попытаться создать «копии», обычно называемые биосимилярами и также называемые воспроизведенными биофармацевтическими препаратами. Важно иметь уверенность в том, что такие копии биопрепаратов в той же степени безопасны и эффективны, что и традиционные препараты. Следовательно, врачу важно учитывать, какая информация необходима для такой уверенности. Биофармацевтические препараты, получаемые из живых организмов и производимые в ходе сложных процессов, по многим аспектам отличаются от лекарственных средств, получаемых химическим путем. Биологическое сырье и технологический процесс для неоригинальных биопрепаратов могут значительно отличаться от сырья и процесса, применяемых при производстве оригинального вещества. Различия между оригинальными и неоригинальными препаратами можно идентифицировать аналитическим путем (например, анализ однородности характеристик продукции от серии к серии, стабильность препарата наряду с клинической безопасностью). Это является сильным аргументом в пользу того, что следует соблюдать осторожность перед автоматической заменой традиционных препаратов (например, инсулина на его биосимиляры). Несколько неоригинальных препаратов инсулина, включая аналоги инсулина (хотя они все еще защищены патентом), уже доступны во многих странах. Во многих из них нет строгих норм по одобрению биосимиляров и фармаконадзору. Недавно заявка на одобрение биосимиляра рекомбинантного инсулина человека была отозвана из Европейского агентства по лекарственным средствам из-за проблем, связанных с безопасностью и эффективностью. Следовательно, каждый биосимиляр инсулина и аналогов инсулина должен подвергаться оценке в четко определенной гармонизированной во всем мире программе доклинических и клинических исследований, после которой должны реализовываться программы пострегистрационного фармаконадзора в интересах людей с диабетом во всем мире.

Введение

Фармацевтические препараты, как правило, получают на основе химического синтеза, тогда как биофармацевтические препараты, такие как рекомбинантный инсулин человека или аналоги инсулина, являются пептидами или белками, получаемыми или выделяемыми из биологического источника. Характерно, что биофармацевтические препараты имеют значительно большую молекулярную массу и по своей природе являются гораздо более сложными вследствие того, что они имеют четко выраженную первичную, вторичную, третичную и четвертичную структуру. Производство биофармацевтических препаратов по своей природе является высокотехнологичным многостадийным процессом, который включает в себя культивирование линии

клеток, полученной путем введения системы экспрессии [1, 2]. Каждая клетка-хозяин создает специфический «отпечаток пальцев» в базовом элементе конечного продукта. Кроме того, очистка и преобразование в лекарственную форму конечного продукта потенциально могут вносить дополнительную вариабельность. Конечный продукт будет зависеть от его первичной и трехмерной белковой структуры, и от любых посттрансляционных модификаций, изоформ, агрегатов и примесей, вспомогательных веществ, а также каких-либо стабилизаторов, применяемых в конечной лекарственной форме [3]. Следовательно, любые различия в технологическом процессе биофармацевтических препаратов могут приводить к получению разных продуктов, одним из примеров которых был случай с эпоэтином альфа

Address correspondence to: David R. Owens, M.D., FRCP. Institute of Molecular and Experimental Medicine Cardiff University School of Medicine UHW Main Building Heath Park Cardiff, CF14 4XN, United Kingdom. E-mail: OwensDR@cardiff.ac.uk

(Эпрекс®; «Янссен-Силаг Лтд.» (Janssen-Cilag Ltd.), Соединенное Королевство, Сондертон, Хай Уайкомб (Saunderton, High Wycombe, United Kingdom)), который привел к повышению частоты истинной эритроцитарной аплазии [4]. Было сделано несколько предположений [5]; однако единственное объяснение, которое согласуется с имеющимися данными, состоит в том, что небольшое изменение лекарственной формы снижает стабильность белка, что ведет к повышенному образованию агрегатов. Данный случай привлек внимание к тому, что даже незначительные изменения процесса производства биофармацевтических препаратов могут приводить к серьезным клиническим последствиям. Лекарственные средства-генерики согласно требованиям надзорных органов должны обладать точно такой же химической структурой активного вещества и лекарственной формой, и для них должен применяться тот же путь введения, что и для оригинального препарата, и в итоге должна быть продемонстрирована биоэквивалентность. Если биоэквивалентность продемонстрирована, клиническое исследование не представляется необходимым [6].

Однако подход, разработанный для лицензирования низкомолекулярных лекарственных средств, не подходит для биофармацевтических препаратов, у которых и структура белка, и характер скручивания молекулы должны быть подобными таковым у оригинального препарата [2]. Согласно определению Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕАЛС) биосимиляр – это копия уже лицензированного биологического лекарственного средства с продемонстрированным подобием физико-химических характеристик, эффективности и безопасности, и лицензирование основывается на всесторонних исследованиях сопоставимости с оригинальным препаратом [7, 8]. В отличие от оригинальных биофармацевтических препаратов, которые лицензируются национальными надзорными органами на основе полного регистрационного досье (включая строгие данные по качеству, эффективности и безопасности для одобренных показаний), биосимиляры получают доступ на рынок на основании упрощенной заявки на регистрацию, в которой требуется только продемонстрировать физико-химические, доклинические и клинические свойства, сопоставимые со свойствами оригинальных препаратов [9]. В целом, исследование эквивалентности биосимиляров оригинальному препарату представляет определенную трудность, поскольку современные лабораторные и аналитические методы имеют ограниченную способность определения биологических свойств и прогнозирования потенциальной иммуногенности. Отсутствие стандартизации еще больше затрудняет сравнение результатов из разных клинических исследований и делает интерпретацию затруднительной и потенциально небезопасной. К настоящему времени биосимиляры для рекомбинантного инсулина человека и определенных аналогов инсулина (например, инсулина гларгина) получили доступ на рынок в нескольких странах, таких как Китай, Индия, Пакистан, Перу, Таиланд и Мексика, где текущие нормы по биосимилярам относительно нестрогие. В такой ситуации, когда биофармацевтический препарат был разработан и/или прошел не прямое сравнение и анализ в отношении лицензированного биологического препарата сравнения в соответствии с более всеобъемлющими нор-

мами по биосимилярам, более подходящей терминологией для таких продуктов могла бы быть «неоригинальная копия биопрепарата», а не биосимиляр [10]. Производство рекомбинантного инсулина человека и аналогов инсулина требует высокотехнологичных процедур производства и очистки и, следовательно, полная взаимозаменяемость с оригинальным биофармацевтическим препаратом остается спорной [11, 12]. Данный обзор сосредоточен на нынешнем положении в области рекомбинантных инсулинов человека и определенных аналогов инсулина. Здесь обсуждаются клинические аспекты и аспекты безопасности, технологические процессы, а также текущие нормативные требования к их регистрации на рынке.

Проблемы клинического применения и безопасности биосимиляров инсулина

Клиническая эффективность

На клиническую эффективность биосимиляров инсулина могут также влиять такие факторы, как физическая стабильность, лекарственная форма или вариабельность от серии к серии. Несмотря на введение идентичных единиц биосимиляра инсулина, могут возникать непредвиденные различия в гликемических эффектах, если при производстве возникает существенная вариабельность от серии к серии, или ускоренная утрата активности в связи с колебаниями физической стабильности. Воздействие экстремальных значений климатических условий (например, температуры, влажности) также может негативно сказываться на качестве. Кроме того, если два продукта демонстрируют разную активность, для эквивалентного гликемического контроля могут потребоваться разные дозы. Также различия лекарственной формы могут приводить к разным нежелательным реакциям (например, местные реакции в участке введения). Применение прошедших валидацию и безопасных устройств также является ключевым элементом в обеспечении точного дозирования инсулина у пациентов [3].

Иммуногенность

Потенциальная иммуногенность является проблемой для безопасности, которая в основном присуща исключительно биофармацевтическим препаратам, и она может быть тяжелой и потенциально может приводить к потере эффективности. Классический иммунный ответ на чужеродные белки наблюдается при введении биофармацевтических препаратов бактериального или растительного происхождения [13]. Второй механизм, который обычно направлен на собственные антигены, основан на нарушении иммунной толерантности, что приводит к образованию антител на человеческие гомологи [14]. В любом случае активация секретирующих антитела В-лимфоцитов может приводить к тяжелым нежелательным явлениям (НЯ) [15, 16]. Определенную роль в иммуногенности играют несколько факторов, включая пептидную последовательность белков, такие примеси, как эндотоксины, лекарственную форму, денатурированные и агрегированные белки, путь введения, эффекты зависимости доза-ответ, тип заболевания и генетический фон пациента, продолжительность лечения и другие, еще неизвестные факторы [17]. Есть данные, подтверждающие теорию о том, что агрегация биофармацевтических белков являет-

ся основным фактором, который инициирует нарушение толерантности секретирующих антитела В-лимфоцитов [18, 19]. Поскольку биосимиляры производятся в ходе технологического процесса, который может существенно отличаться от процесса получения оригинальных препаратов, их лекарственная форма и стабильность могут также отличаться и, следовательно, могут приводить к более высокому уровню распада и денатурации, что приводит к образованию агрегатов белков, которые потенциально иммуногенны. Хотя частота и тяжесть общих иммунных эффектов, таких как местная реакция гиперчувствительности и анафилактические реакции, при инсулинотерапии снизились с применением лекарственных форм с высокой степенью очистки, потенциальная иммуногенность по-прежнему остается поводом для беспокойства [17].

Процесс производства рекомбинантного инсулина человека и аналогов инсулина

Все этапы производства и очистки инсулина человека и аналогов инсулина, таких как инсулин гларгин, могут потенциально вносить гетерогенность, которая может влиять на их биологические и клинические свойства [1]. Следовательно, основным элементом является выбор применяемой системы экспрессии. Бактерия – *Escherichia coli* и дрожжи – *Saccharomyces cerevisiae* являются хозяевами выбора и отличаются друг от друга в том, что касается работы с рекомбинантным белком. У *E. coli* рекомбинантные белки – инсулины накапливаются в виде телец включения, а в *S. Cerevisiae* они секретируются в питательную среду. Как следствие, процессы выделения и очистки для каждого процесса различны. Чтобы усилить работу дрожжей, получают экзоферменты, которые необходимо инактивировать, а в случае применения *E. coli* необходимы процессы скручивания белка. Отщепление препроинсулина может приводить к накоплению примесей или к образованию новых родственных продукту соединений, которые также необходимо удалять. Если разные цепи инсулина вырабатываются независимо, также требуются посттрансляционные модификации. Кроме того, на образование побочных продуктов могут влиять условия культивирования, состав питательных веществ и конструкция оборудования. Разделение рекомбинантных белков-инсулинов в промышленном масштабе представляет собой многостадийный процесс и включает ионообменную хроматографию, хроматографию с обращенной фазой и эксклюзионную хроматографию [20]. Также в готовый продукт добавляются такие материалы, как вспомогательные вещества, и агрегация белка может возникать на любой стадии описанного процесса [18, 19].

БИОСИМИЛЯР ИНСУЛИНА И ИНСУЛИН ГЛАРГИН

Производство аналога инсулина – инсулина гларгина – приводит к образованию характерных примесей инсулина (ПИ), которые можно идентифицировать аналитическим путем с применением разделения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [21, 22]. Для европейского рынка максимально допустимое содержание ПИ – 1,0%, что указано в проекте монографии по инсулину гларгину [21]. Сравнение уровня ПИ в имеющихся в продаже копиях гларгина (Басалог® [«Биокон Лтд.» (Bioscon Ltd.),

Бангалор, Индия], Гларитус® [«Вокхардт Лтд.» (Wockhardt Ltd.), Махараштра, Индия], Базалин® [«Ган энд Ли» (Gan & Lee), Пекин, Китай]) показывает, что суммарное количество побочных продуктов, родственных инсулину гларгину мало (<1,5%) и отвечает требуемым диапазонам, указанным в проекте монографии [21]. Однако профили примесей копий гларгина демонстрируют небольшие, но характерные различия в природе, определяемой методом ВЭЖХ с обращенной фазой, по сравнению с препаратом Лантус® («Санofi-Авентис», Париж, Франция) (рис. 1). Полученные профили ПИ отражают индивидуальность процесса производства, применяемого для каждого препарата гларгина. Потенциальные факторы, которые способствуют уникальности профилей ПИ, включают применение разных хозяев для экспрессии, условий предварительной и последующей обработки и реакции расщепления, на которые может влиять состав лекарственного средства.

Экспрессия инсулина гларгина в клетках дрожжей *Pichia pastoris* приводит к образованию гликозилированных побочных продуктов [23]. Указанные побочные продукты также присутствуют в конечной фармацевтической форме и вносят вклад в характерный профиль примесей Базалога, также производимого в клетках дрожжей *P. Pastoris*, как показано на рис. 1С. Основные побочные продукты, присутствующие в профиле Базалина (экспрессируемом в *E. coli*), получаемом при ВЭЖХ, были проанализированы и описаны ранее [24]. Они возникают на этапах ферментативной обработки в технологическом процессе в связи с неправильным расщеплением, обусловленным трипсином. Подробная информация о технологическом процессе компании «Вокхардт Лтд.» при получении Гларитуса (экспрессируемого в *E. coli*) и образующихся побочных продуктах, родственных инсулину гларгину, еще не опубликована. Тем не менее, профиль ПИ является характерным признаком Гларитуса, который отражает различные процессы производства. Несмотря на тот факт, что характерные профили примесей для копий инсулина гларгина можно описать как отличающиеся от профиля Лантуса, клиническая значимость таких небольших различий остается неизвестной.

Аспекты фармаконадзора

Когда производители подают заявку на регистрацию препарата, у них одновременно запрашивают спецификации по безопасности и стратегию пострегистрационного фармаконадзора. В самых современных руководствах указано, что НЯ, возникающие вследствие иммуногенности, могут быть слишком редкими, чтобы их можно было выявить в относительно некрупных и краткосрочных исследованиях, необходимых для лицензирования; таким образом, исключительно важным является пострегистрационный мониторинг безопасности препаратов. В руководствах как Европейского Союза (ЕС) [25], так и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [9] рекомендуется, чтобы соотношение польза–риск оценивалось постоянно после выдачи разрешения на маркетинг. Пострегистрационные отчеты о безопасности должны включать прошедшие научную оценку данные о переносимости препарата, включая оценку частоты и причинно-следственной связи НЯ. Ожидается, что национальные надзорные органы должны обеспечить законодательную основу для фармаконадзора

и гарантировать возможность выявления НЯ, связанных с биофармацевтическими препаратами, продающимися в их регионе [9].

Одна из основных трудностей в настоящее время состоит в том, что в странах, где руководств по биосимилярам не существует, не доступны также и программы фармаконадзора.

Особенности регулирования биосимиляров и аналогов инсулина

ЕАЛС

Комитет по лекарственным средствам для человека (СНМР) при ЕАЛС первым сформулировал всеобъемлющее руководство по биосимилярам, в котором четко оговаривается, что биосимиляры не являются лекарственными средствами-генериками [7]. Биоподобие между оригинальным препаратом и потенциальным биосимиларом должна гарантироваться во всей своей полноте на основании строгих клинических и доклинических данных [8]. Кроме того, ЕАЛС выпустило приложения, специфичные для классов препаратов, включая одно приложение по растворимым инсулинам человека [25]. В приложении к руководству ЕАЛС по биосимилярам описаны требования к клиническим и доклиническим данным о препаратах растворимого инсулина человека, которые применяются при признании препарата биосимиларом [1, 25]. Поскольку инсулин вводится хронически, основной проблемой, связанной с безопасностью, является иммуногенность. Так, ЕАЛС требует, чтобы для сбора данных о безопасности и иммуногенности проводились клинические исследования с подкожным введением длительностью минимум 12 месяцев, с включением сравнительной фазы (продолжительность ≥ 6 месяцев), которые должны быть завершены до выдачи регистрационного свидетельства [26].

Также для биосимиляров растворимого инсулина человека требуются специфические клинические исследования, включая исследование фармакокинетики с перекрестным дизайном с подкожным введением однократной дозы, в котором бы сравнивался биосимилар и оригинальный препарат, предпочтительно при сахарном диабете 1 типа (T1DM). Также ключевыми являются фармакодинамические исследования, направленные на демонстрацию сопоставимости: они включают зависимость действия от времени для гипогликемической реакции, подтверждаемую двойным слепым, перекрестным, гиперинсулинемическим исследованием с эугликемическим клэмпом. При условии, что клиническая сопоставимость может быть продемонстрирована как для фармакокинетических, так и для фармакодинамических данных, ЕАЛС не требует проведения клинических исследований по оценке эффективности. Также в досье требуется включать данные, полученные в доклинических исследованиях, таких как фармакодинамические и токсикологические исследования *in vitro*. ЕАЛС не оценивает взаимозаменяемость или заменяемость биосимилара, когда выдает регистрационное свидетельство, и решение о замене может приниматься на национальном уровне. Рабочая группа СНМР недавно выпустила предварительный план по пересмотру текущего руководства с целью включения аналогов инсулина и препаратов инсулина человека пролонгированного действия [27]. Кроме того, в указанном предва-

рительном плане рекомендуется дополнительно прояснять, может ли фармакокинетическое исследование сочетаться с фармакодинамическим исследованием, наиболее подходящую популяцию пациентов и объем необходимого клинического исследования. Предлагаемое руководство заменит руководство по подобным биологическим лекарственным средствам, содержащим белки, полученные биотехнологическим путем, в качестве активного вещества: клинические и доклинические аспекты [8]. Предварительный план был выпущен для консультаций в октябре 2011 г. и закрыт 31 декабря 2011 г. Аналоги инсулина в настоящее время не рассматриваются в руководствах ЕАЛС [11], хотя аналоги инсулина представляют возрастающий сегмент терапии для популяции диабетиков, нуждающихся в инсулине.

Рекомбинантный инсулин человека: неоригинальные копии биопрепаратов

Первым лицензированным препаратом, сгенерированным при помощи технологии рекомбинантных ДНК, был инсулин человека, который был одобрен для клинического применения в 1982 г. [28]. В последние годы несколько компаний начали производить неоригинальные лекарственные формы рекомбинантного инсулина человека в странах, где нет нормативных процедур или они минимальны (табл. 1).

Генсулин® («Биотон С.А.», Варшава, Польша) был введен на польский рынок в 2011 г. в соответствии с национальными нормами до того, как Польша стала членом ЕС (2004). Инсуген® («Биокон Лтд.») доступен в Индии с 2004 г., а позже стал доступен (с 2010 г.) и в Нигерии. Проводится исследование III фазы (СТRI/2010/091/000627), чтобы оценить безопасность и эффективность Инсугена® и Инсугена N с Актрапидом® («Ново диск»), соответственно, у людей с сахарным диабетом 1 типа. Восулин® (Вокхардт Лтд.) поступил в продажу в Индии в 2003 г., и к настоящему времени было проведено четыре клинических исследования I фазы (NCT00772265, NCT00752180, NCT00596063 и NCT00719108). Кроме того, проводится исследование III фазы (NCT01308437) с целью оценки иммуногенной безопасности Восулина Р (регулярного, растворимого инсулина, полученного методом рекомбинантных ДНК), Восулина Н (изофана инсулина человека, полученного методом рекомбинантных ДНК) и Восулина 70/30 (смеси регулярного инсулина человека 30% с инсулином изофаном человека в суспензии 70%) у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Инсулин гларгин: неоригинальные копии биопрепарата

Аналоги инсулина с замедленным и пролонгированным действием, такие как инсулин гларгин и детемир, являются общепризнанными средствами для базовой инсулинотерапии [29]. Инсулин гларгин (Лантус) был одобрен в 2000 г. для медицинского применения при сахарном диабете 1 типа и 2 типа. Неоригинальные копии биопрепаратов инсулина гларгина есть в продаже или зарегистрированы в Китае, Мексике, Индии, Пакистане, Перу и Таиланде, где в настоящее время нет нормативных процедур по биосимилярам (табл. 2). Компания «Вокхардт Лтд.» планирует исследовать иммуногенность и безопасность данного рекомбинантного аналога инсулина – Гларитуса – с применением Лантуса в качестве препарата сравнения в открытом, рандомизированном, клиническом исследовании, которое должно быть про-

ведено с участием пациентов с сахарным диабетом 1 типа (NCT01352663). Кроме того, в настоящее время проводится сравнительное исследование I фазы с эугликемическим гиперинсулинемическим клэмп-тестом с целью определения биоэквивалентности Гларитуса и Лантуса (NCT01357603). В Китае эффективность и биоэквивалентность Базалина, который называют «национальным» биосимиляром инсулина гларгина, и Лантуса, который называют «импортируемым» гларгином, сравнивались с эффективностью и биоэквивалентностью инсулина НПХ (Нейтральный протамин Хагедорна) (Новолин®, «Ново Нордиск») (Novo Nordisk) после подкожного введения здоровым добровольцам с применением метода эугликемического клэмпа [30]. Было показано, что препараты Базалин и Лантус биоэквивалентны. В другом исследовании при сахарном диабете 2 типа с контролем гипергликемии натощак и после еды с применением «национального» неоригинального гларгина и «импортируемого» гларгина в сочетании с пероральным гипогликемическим средством была показана терапевтическая эффективность, сходная с эффективностью двух инсулинов гларгинов.³¹ В Колумбии досье Базалина, поданное местной компанией («ЛаФранКол») (LaFranCol), Кали, Колумбия) было отклонено в августе 2009 г. на основании того, что не было проведено исследований иммуногенности [33]. В Китае компания «Ган энд Ли» учредила партнёрство с компанией «ЛГ Лайф Сайенс» (LG Life Sciences) (Сеул, Корея) в 2006 г. с целью коммерциализации Базалина [34]. Базалог является неоригинальной копией биологического инсулина гларгина, которая производится компанией «Биокон Лтд.» в Индии и продается там с 2009 г. В многоцентровом, рандомизированном, открытом исследовании III фазы, где сравнивались Базалог и Лантус у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, было показано, что указанные два базальных инсулина обеспечивают сопоставимый гликемический контроль [32]. Следовательно, неоригинальные биофармацевтические препараты с небольшим или минимальным подтверждением научными данными широко представлены на рынке в некоторых странах, где отсутствуют строгие нормы и требования к биосимилярам в том, что касается долгосрочного фармаконадзора. Это может потенциально оказывать неблагоприятное влияние на эффективность и безопасность лечения пациентов с диабетом, которые получают такие нерегулируемые препараты.

Опыт компании «Марвел»

Компания «Марвел Лайфсайенс Прайвет Лтд.» (Marvel Lifesciences Private Ltd.) (Мумбаи, Индия) разработала рекомбинантный инсулин, экспрессируемый в *E. coli*, и в марте 2007 г. подала первую заявку на выдачу лицензии в ЕАЛС для трех лекарственных форм «биосимиляров» инсулина: растворимый инсулин быстрого действия (Марвел Рапид), инсулин изофан пролонгированного действия (Марвел Лонг) и смесь 30:70 (30% растворимого, 70% инсулина) из двух перечисленных вариантов (Марвел Микс). Однако «Марвел» впоследствии официально отозвала данную заявку [35-38]. Если экстраполировать комментарии СНМР, подача заявки на лицензирование препаратов была сочтена неадекватной, что разбирается подробно в других источниках [11, 12], что относится к качеству исследований и тому, что биоподобие оригинальному препарату не было адекват-

но продемонстрировано. Не было представлено адекватной подробной информации о технологическом процессе, и отсутствовали спецификации лекарственного средства. Соблюдение принципов надлежащей производственной практики и химических, производственных и контрольных процессов представляется недостаточным. Кроме того, свойства доставки дозы у флаконов и картриджей не были всесторонне протестированы и не прошли валидацию.

Данный недавний пример свидетельствует о строгости нормативных требований к биосимилярам инсулина в ЕС. Однако инсулины компании «Марвел» (Marvel), продаваемые под названием Биосулин R, N, 30/70 и L, доступны в других местах (например, в Индии) (табл. 1).

Особенности регулирования:

Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами и другие надзорные органы

В марте 2010 г., как часть закона о реформе здравоохранения, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) предписало юридические полномочия в Законе о ценовой конкуренции и инновациях биологических лекарств по одобрению биосимиляров и разрешению на взаимозаменяемость биосимиляров с соответствующими им оригинальными биофармацевтическими препаратами [39, 40].

В разделе 351(k) Закона об общественном здравоохранении США, дополненным Законом о ценовой конкуренции и инновациях биологических лекарств, указан сокращенный путь одобрения, который был создан для биофармацевтических препаратов, для которых показано биоподобие или взаимозаменяемость с оригинальным препаратом, одобренным FDA. Большинство биофармацевтических препаратов подпали под действие Закона об общественном здравоохранении США. Однако небольшое число биофармацевтических препаратов, таких как инсулин и гормон роста человека, подпали под действие и были одобрены согласно Заявке на регистрацию нового препарата, которая описана в Разделе 505 Закона о пищевых продуктах, лекарственных веществах и косметических средствах [39, 40]. Конгресс США признал историческую аномалию в отношении биофармацевтических препаратов, которые были одобрены как лекарственные средства, и потребовал от FDA перехода для данных препаратов, после 10-летнего периода с момента вступления закона в силу, с тем, чтобы все биофармацевтические препараты попадали в итоге под действие Закона об общественном здравоохранении США.

ВОЗ приняла окончательный вариант своего руководства в 2010 г., имея целью представить приемлемые для всего мира принципы лицензирования биотерапевтических препаратов, особенно в странах, где нормы регулирования отсутствуют [9]. Руководство «может быть принято в целом, или частично, ННО [национальными надзорными органами] по всему миру, или применяться в качестве основы для учреждения национальной нормативно-правовой базы для лицензирования» [9]. Руководство ВОЗ в целом соответствует руководству, установленному в ЕС и, по своим границам, охватывает общепризнанные и хорошо охарактеризованные препараты, такие как белки, получаемые при помощи рекомбинантных ДНК. Вопросы взаимозаменяемости и замен

Таблица 1 – Биосимиляры рекомбинантного инсулина человека, находящиеся в продаже в Польше и в Индии

Торговое название	Компания (производитель)	Клинические исследования (I, II, III фазы)
Генсулин®	«Биотон» (Bioton), Польша	Нет данных
Биосулин® R, N, 30/70, L	«МДж Биофарм Пвт. Лтд.» (MJ Biopharm Pvt. Ltd.), Индия («Марвел Лайфсайенс» (Marvel Lifesciences))	Нет данных
Восулин®	«Вокхардт Лтд.», Индия	NCT00596063 (I, завершено) NCT00772265 (I, завершено) NCT00752180 (I, завершено) NCT00719108 (I, завершено) NCT01308437 (III, набор участников)
Инсуген® R	«Биокон», Индия	CTRI/2010/091/000627 (III, еще нет набора участников)

30/70, готовая смесь инсулинов; CTRI, Регистр клинических исследований Индии (<http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/advsearch.php>); L, инсулин ленте; N, НПХ-инсулин; нет данных, нет информации; NCT, регистр клинических исследований Национального института здравоохранения (США) (www.clinicaltrials.gov); R, регулярный растворимый инсулин.

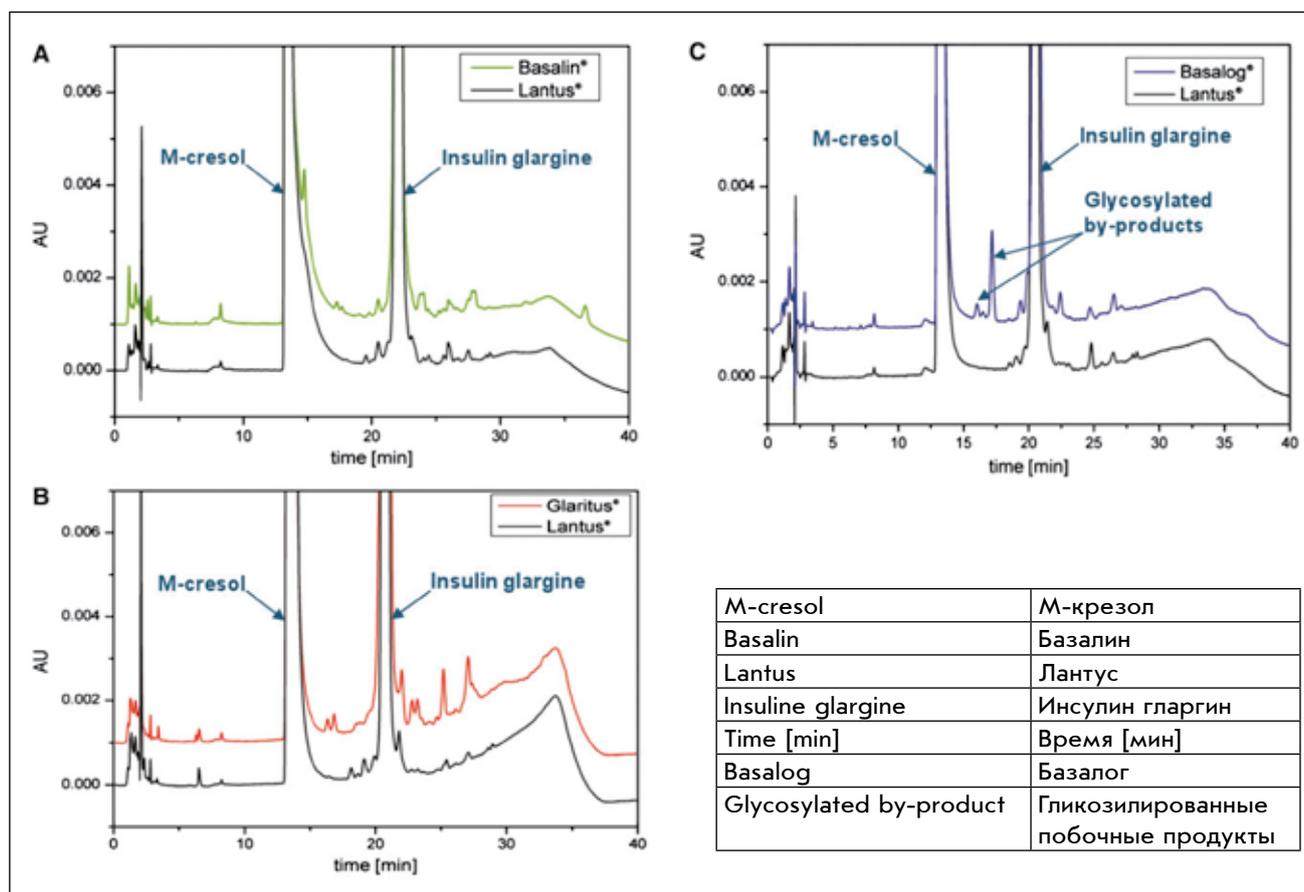


Рисунок 1 – Аналитическое сравнение копий инсулина гларгина (А) Базалина®, (В) Гларитуса® и (С) Базалога® с оригинальным препаратом Лантус® при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой [21]. Поскольку каждый производитель гларгина имеет свой собственный уникальный технологический процесс, индивидуальный процесс биотехнологического производства приводит к специфической аналитической картине для конечного продукта, которую можно идентифицировать по образованию характерных примесей инсулина при разделении методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Суммарное количество примесей инсулина, определяемое на каждой хроматограмме, составляет менее 1,5%, а количество каждой примеси инсулина менее 1% от общего количества гларгина. AU = единицы поглощения

Таблица 2 – Существующие на рынке копии инсулина гларгина (биосимиляры)

Статус, торговое название	Форма для инъекций (U100/мл)	Компания (производитель)	Страна (год)	Клинические исследования, комментарии
В продаже				
Базалин®	Картридж 3 мл Флакон 10 мл	«Ган энд Ли»	Китай (2005)	Ченг (Cheng) и др. ³⁰ (2010 г.) Зу (Zhu) и др. ³¹ (2009 г.) CTRI/2010/091/000012 Фаза I
	Картридж 3 мл Флакон 10 мл	«Ист Вест Фармасьютикал» (East West Pharmaceutical) («Ган энд Ли»)	Пакистан (2009)	
Бонгликсан®	Картридж 3 мл Флакон 10 мл	«Ландштейнер Сайнтифик» (Landsteiner Scientific) («Ган энд Ли»)	Мексика (ноябрь 2008)	Нет данных
Гларитус®	Картридж 3 мл Флакон 10 мл	«Вокхардт Лтд.»	Индия (февраль 2009)	NCT01357603 Фаза I NCT01352663 Фаза III
Базалог®	Флаконы 10 мл и 3 мл	«Биокон»	Индия (июнь 2009)	CTRI/2008/091/000226 Фаза III Верма (Verma) и др. ³² (2011 г.)
Зарегистрированные				
Гларитус	Картридж 3 мл Одноразовая шприц-ручка (Disporpen)	«Фармарис Перу» (Pharmaris Peru)	Перу (август 2010)	Нет данных
Заявка подана				
Гларгин®	Флакон 10 мл Картридж 3 мл	«Белмедпрепараты» («Ган энд Ли»)	Беларусь (июнь 2010)	Нет данных
Отклонен				
Базалин®	Раствор для инъекций	«ЛаФранКол»	Колумбия (август 2009)	INVIMA33 (2009 г.) Досье отклонено: отсутствие исследований иммуногенности
CTRI, Регистр клинических исследований Индии (http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/advsearch.php); INVIMA, Национальный институт по контролю над лекарствами и пищевыми продуктами; нет данных, нет информации; NCT, регистр клинических исследований Национального института здравоохранения (США) (www.clinicaltrials.gov)				

оставлены для решения региональными органами. В ЕС, замены не разрешены во Франции, Германии, Греции, Италии, Словении, Испании, Швеции и Соединенного Королевства [42]. В Чешской Республике требуется, чтобы врачи активно запрещали замены, тогда как в Австрии врачи обязаны назначать лекарство по торговому названию. В некоторых странах, таких как Дания, Финляндия, Венгрия, Норвегия и Словакия, опубликованы официальные списки препаратов, которые нельзя заменять. В недавно вышедшей статье описана проблема взаимозаменяемости в пути одобрения FDA: «Биофармацевтический препарат должен рассматриваться как взаимозаменяемый с препаратом сравнения (оригинальным), если разработчик продемонстрирует, что можно ожидать, что препарат вызывает такой же клинический результат у конкретного пациента, и что риск, ассоциированный со сменой или переходом между двумя препаратами не больше риска, предполагаемого при продолжении применения препарата сравнения. FDA тщательно рассматривает, какие данные необходимы для данной цели, и преобразует

такую оценку в эффективные регулятивные нормы» [42].

Руководства по биосимилярам действуют в Канаде, Австралии, Турции, Мексике, Саудовской Аравии, Японии, Тайване, Сингапуре и Казахстане, а также в Малайзии, где не разрешены никакие замены [43]. В Индии, Таиланде, Колумбии, Чили и Перу есть проект руководства, но во многих других частях Азии, включая Китай, нормы отсутствуют. Бразилия стала одной из первых стран в Латинской Америке, где было выпущено руководство, и за ней последовали Аргентина и Венесуэла. В Южной Африке в конечном руководстве включен инсулин. Однако во многих странах в мире все еще не действует никакого руководства по биосимилярам. Тем не менее, врачи во всем мире всегда понимали необходимость в установлении и внедрении строгих руководств по оценке биосимиляров. В Индии, где сообщалось о принудительном отзыве партий биосимиляров и отсутствии фармаконадзора, а также о судебных делах в отношении выплат компенсаций жертве биосимиляра инсулина, в интересах безопасности своих пациентов врачи

требуют принять более строгое руководство по биосимилярам [44, 45].

Перспективы

В связи с тем, что патентная защита оригинальных продуктов инсулина человека и аналогов инсулина уже истекла или скоро истечет, несколько неоригинальных биофармацевтических препаратов, обычно называемых биосимилярами, разрабатываются и продаются в тех странах, где нет строгих норм. Биосимиляры инсулина и аналогов инсулина не являются идентичными копиями оригинальных препаратов, а являются результатом процесса их производства, что потенциально ведет к проблемам, связанным с клинической эффективностью и безопасностью. Биофармацевтические препараты производятся в живых системах и, следовательно, могут нести в себе потенциал индукции неадекватных иммунных ответов и потенциально приводить к иммуногенности, иногда с серьезными последствиями. Современные данные свидетельствуют о том, что нормы по биосимилярам рекомбинантного инсулина и аналогов инсулина должны быть пересмотрены и гармонизированы во всем мире. В настоящее время нет таких норм по биосимилярам аналогов инсулина.

Благодарности

Редакционная поддержка данной статьи была обеспечена компаниями «Фокус Инк.», Базель, Швейцария, и статья финансировалась компанией «Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ» (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH), Франкфурт, Германия.

Раскрытие информации об авторах

Д.Р.О. получил вознаграждение от компании «Санофи» за лекционные курсы и за проведение научных исследований. А.С. и В.Л. являются сотрудниками компании «Санофи-Авентис», Германия. Р.Ж.Б. сообщает, что у него нет конкурирующих финансовых интересов. М.К.К. получил вознаграждение от компании «Санофи» за работу в качестве лектора и является членом международного экспертного совета по биосимилярам инсулина.

REFERENCES

- Covic A, Kuhlmann M: Biosimilars: recent developments. *Int Urol Nephrol* 2007;39:261–266.
- Dranitsaris G, Amir E, Dorward K: Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations. *Drugs* 2011;71:1527–1536.
- Kraemer I, Sauer T: The new world of biosimilars: what diabetologists need to know about biosimilar insulins. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2010;10:163–171.
- Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, Michaud P, Papo T, Ugo V, Teyssandier I, Varet B, Mayeux P: Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;346:469–475.
- Schellekens H, Jiskoot W: Eprex-associated pure red cell aplasia and leachates. *Nat Biotechnol* 2006;24:613–614.
- U.S. Food and Drug Administration: Facts about generic drugs. U.S. Department of Health and Human Services. 2012. www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/UnderstandingGenericDrugs/ucm167991.htm (accessed August 2012).
- Committee for Medicinal Products for Human Use: Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 2005. 2005. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf (accessed August 2012).
- Committee for Products for Human Use: Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/42832/2005. 2005. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf (accessed August 2012).
- World Health Organization: Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). WHO Press. 2009. www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf (accessed August 2012).
- Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Narayanan G, Heim HK, Heinonen E, Ho K, Thorpe R, Vlemminckx C, Wadhwa M, Schneider CK: Biosimilars—why terminology matters. *Nat Biotechnol* 2011;29:690–693.
- Heinemann L, Hompesch M: Biosimilar insulins: how similar is similar? *J Diabetes Sci Technol* 2011;5:741–754.
- Kuhlmann M, Marre M: Lessons learned from biosimilar epoetins and insulins. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2010;10:90–97.
- Schellekens H: Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:457–462.
- Schellekens H: The first biosimilar epoetin: but how similar is it? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:174–178.
- Kessler M, Goldsmith D, Schellekens H: Immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:v9–v12.
- Yanai H, Adachi H, Hamasaki H: Diabetic ketosis caused by the insulin analog aspart-induced anti-insulin antibody: successful treatment with the newest insulin analog glulisine. *Diabetes Care* 2011;34:e108.
- Fineberg SE, Kawabata TT, Finco-Kent D, Fontaine RJ, Finch GL, Krasner AS: Immunological responses to exogenous insulin. *Endocr Rev* 2007;28:625–652.
- Hermeling S, Crommelin DJ, Schellekens H, Jiskoot W: Structure-immunogenicity relationships of therapeutic proteins. *Pharm Res* 2004;21:897–903.
- Rosenberg A: Effects of protein aggregates: an immunologic perspective. *AAPS J* 2006;8:E501–E507.
- Ladisch MR, Kohlmann KL: Recombinant human insulin. *Biotechnol Prog* 1992;8:469–478.
- EDQM: Insulin glargine [draft monograph]. *Pharmeuropa Online* 2011;23:327–328. www.edqm.eu/store/images/majbdd/201103071151570.Contents%20of%20Phpa2302E.pdf (accessed August 2012).
- Schmidt A, Schaefer E, Schmeier E, Jochum M: By-product profile of insulin glargine preparations: a fingerprint of the biotechnological production process [abstract P-1429]. Presented at the World Diabetes Congress of the International Diabetes Federation, Dubai, 2011.
- Kannan V, Narayanaswamy P, Gadamsetty D, Hazra P,

Khedkar A, Iyer H: 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* 2009;23:1035–1042.

24. Li J, Liang C, Zhang H, Yang H, Wang D: Structural identification and qualitative analysis of recombinant insulin glargine-related impurities [in Chinese; English abstract]. *Chin Pharm J* 2008;43:1–12.

25. Committee for Medicinal Products for Human Use: Annex guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: nonclinical and clinical issues. Guidance on similar medicinal products containing recombinant human insulin. EMEA/CHMP/32775/2005. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003957.pdf (accessed August 2012).

26. Committee for Medicinal Products for Human Use: Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003947.pdf (accessed August 2012).

27. Committee for Medicinal Products for Human Use: Concept paper on the revision of the guideline on nonclinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin. EMA/CHMP/BMWP/506470/2011. www.ema.europa.eu/ema/doc_index.jsp?curl = pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId = WC500109587&murl = menus/document_library/document_library.jsp&mid = 0b01ac058009a3dc (accessed August 2012).

28. Johnson IS: Human insulin from recombinant DNA technology. *Science* 1983;219:632–637.

29. Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, McKeage K, Scott LJ: Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2003;63:1743–1778.

30. Cheng SW, Lu JM, Pan CU, Wang BA, Wang YZ, Li YJ, Yang G, Zuo WH: Studies of pharmacokinetic, pharmacodynamic properties and bioequivalence of recombinant insulin glargine injection in healthy man [in Chinese]. *Chin J Diabetes* 2010;18:387–393.

31. Zhu L, He L, Gu Q, Zhang Y, Zou D: A study on the control of fasting and postprandial hyperglycemia by glargine insulin combined with oral hypoglycemic agent [in Chinese]. *Chin J Diabetes* 2009;17:690–692.

32. Verma M, Hazra P, Iyer H, Arun A, Akundi S, Dixit M, Eswaraiyah A, Prasanna C, Atigna A: 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* 2011;31:26–31.

33. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos: Sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora, Acta No. 31. Ministerio de la Protección Social, Bogotá, República de Colombia. 2009. http://web.invima.gov.co/portal/documents/portal/documents/root/acta312009_medicamentos.pdf (accessed August 2012).

34. Gan&Lee News: Gan&Lee and LG officially signed sales agreements on overseas markets. 2006. www.ganlee.com/en/?optionid = 422&auto_id = 10 (accessed August 2012).

35. European Medicines Agency: Pre-authorisation evaluation of medicines for human use: withdrawal assessment report for insulin human 30/70 Mix Marvel. EMEA/CHMP/70179/2008. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2010/01/WC500067169.pdf (accessed August 2012).

36. European Medicines Agency: Pre-authorisation evaluation of medicines for human use: withdrawal assessment report for insulin human Long Marvel. EMEA/CHMP/70349/2008. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2010/01/WC500067170.pdf (accessed August 2012).

37. European Medicines Agency: Pre-authorisation evaluation of medicines for human use: withdrawal assessment report for insulin human Rapid Marvel. EMEA/CHMP/317778/2007. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2010/01/WC500067086.pdf (accessed August 2012).

38. European Medicines Agency Press Release: Marvel Life-Sciences Ltd withdraws its marketing authorisation applications for Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel and Insulin Human 30/70 Mix Marvel. EMEA/2435/2008. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500015335.pdf (accessed August 2012).

39. Johnson JA: FDA regulation of follow-on biologics. RL34045. 2010. www.primaryimmune.org/advocacy_center/pdfs/health_care_reform/Biosimilars_Congressional_Research_Service_Report.pdf (accessed August 2012).

40. U.S. Senate: Improving access to innovative medical therapies: Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. U.S. Department of Health and Human Services. 2010. www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/UCM216146.pdf (accessed August 2012).

41. Niederwieser D, Schmitz S: Biosimilar agents in oncology/haematology: from approval to practice. *Eur J Haematol* 2011;4:277–288.

42. Kozłowski S, Woodcock J, Midthun K, Sherman RB: Developing the nation's biosimilars program. *N Engl J Med* 2011; 365:385–388.

43. Mounho B, Phillips A, Holcombe K, Grampp G, Lubiniecki T, Mollerup I, Jones C: Global regulatory standards for the approval of biosimilars. *Food Drug Law J* 2010;65:819–837.

44. Joshi SR: Biosimilar peptides: need for pharmacovigilance. *J Assoc Physicians India* 2011;59(Suppl):44–47.

45. Shrivastava B: No drug side effects, reports India. *OneWorldSouth Asia*. 2008. [http://southasia.oneworld.net/today/headlines/no-drug-side-effects-reports-india/?searchterm = adverse drug reactions](http://southasia.oneworld.net/today/headlines/no-drug-side-effects-reports-india/?searchterm = adverse%20drug%20reactions) (accessed August 2012).

ТҰЖЫРЫМ

ДЭВИД Р. ОУЭНС (DAVID R. OWENS), дәрігер, Королевтік терапевтикалық колледждің мүшесі,^{1*}
ВОЛЬФАНГ ЛАНГРАФ (Wolfgang Landgraf), ф.к.,^{2,3}

АНДРЕА ШМИДТ (Andrea Schmidt), ф.к.,²

РЕЙНХАРД Г. БРЕЦЕЛЬ (Reinhard G. Bretzel), дәрігер, ф.к.,⁴

МАРТИН К. КУЛЬМАН (Martin K. Kuhlmann), дәрігер⁵

¹Молекулалық және экспериментальды медицина институты, Кардиффа университеті, Уэльс қ., Біріккен Корольдік.

²«Санофи-Авентис», Франкфурт қ., Германия.

³Үшінші терапевтикалық бөлім, Карл Густав Карус атындағы университет, Дрезден қ., Германия.

⁴Юстус Либих атындағы Гисен университеті, Германия

⁵Нефрология бөлімі, Фридрихсхайндегі Вивантес емханасы (Vivantes Klinikum im Friedrichshain), Берлин қ., Германия.

*Құрметті профессор

ИНСУЛИН БИОСИМИЛЯРЛАРЫНЫҢ КӨРІНІСІ – АЛАҢДАУҒА СЕБЕП БАР МА?

Бірнеше биофармацевтикалық препарат, оның ішінде инсулин және инсулин аналогтары патенті жоқ немесе жуық арада патенті болмайтын дәрілік құралдар болып табылады, демек компаниялардың «көшірме» жасауға мүмкіндіктері туады, олар едетте биосимилярлар немесе өндірілген биофармацевтикалық препараттар деп аталады. Биопрепараттардың мұндай көшірмелерінің дәстүрлі препараттар сияқты дәрежеде қауіпсіз және тиімді екендігіне сенімді болудың маңызы зор. Демек, дәрігер сенімді болу үшін қандай ақпараттың керектігін ескеруі шарт. Тірі ағзалардан алынатын және күрделі үрдістер барысында өндірілетін биофармацевтикалық препараттар көптеген аспектілері бойынша химиялық жолмен алынатын дәрілік құралдардан ерекшеленеді. Биологиялық шикізат және тәлтума емес биопрепараттардың технологиялық үрдісі тәлтума затты шығару кезінде қолданылатын шикізат пен үрдістен елеулі түрде ерекшеленуі ықтимал. Тәлтума және тәлтума емес препарат арасындағы айырмашылықтарды сараптамалық жолмен сәйкестендіруге болады (мәселен, сериядан серияға дейін өнім сипаттамаларының біркелкілігін сараптау, клиникалық қауіпсіздікпен қатар препараттың тұрақтылығы). Бұл дәстүрлі препараттарды (мәселен инсулинді оның биосимилярына ауыстыру) автоматты түрде ауыстыруда сақ болудың күшті аргументі болып табылады. Инсулиннің бірнеше тәлтума емес препараты, оның ішінде инсулин аналогтары да бар (олар әлі де патентпен қорғалған болса да) көптеген елдерде қолжетімді болып отыр. Көптеген елдерде биосимилярларды мақұлдау мен фармацевтикалық қадағалау жөнінде қатаң нормалар жоқ. Жуық арада адамның рекомбинантты инсулин биосимилярын мақұлдатуға өткізілген өтініш қауіпсіздік пен тиімділік проблемасына байланысты Дәрілік құралдар жөніндегі еуропалық агенттіктен қайтарылды. Демек, инсулиннің және инсулин аналогының әр биосимиляры бүкіл әлемде клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулердің нақты үйлестірілген бағдарламасында бағалануға тиіс, содан кейін ғана бүкіл әлемдегі диабетпен науқас адамдардың мүддесіне орай фармакологиялық қадағалау саласында тіркелу бағдарламалары жүзеге асырылуы шарт.

Перевод статьи с английского языка выполнен агентством Neotech Global О. Демченко, менеджер по проектам, г. Алматы, пр. аль-Фараби, 15 БЦ "Нурлытау", Блок 4В, этаж 17, оф. 1704 Тел.: +7 727 311 53 49 olessya.demchenko @neotech. kz www.neotech.kz

Данная статья является разрешенным автором репринтом опубликованной ранее статьи в «Технологии и лекарственные средства для лечения диабета». Том 14, номер 11, 2012. Высказанные в данной статье выводы, мнения или рекомендации отображают точку зрения автора статьи и могут не совпадать с мнением Представительства Компании «Санофи Авентис Казахстан» или Журнала «Медицина». Данный репринт не должен рассматриваться как рекомендация к использованию каких-либо лекарственных препаратов или методов лечения. Санофи не несет ответственности за любые выводы, информацию, неточности или ошибки, допущенные в статье, а также за последствия возможного использования информации, содержащейся в статье.

Для ссылки: Дэвид Р. Оуэнс, Вольфганг Ланграф, Андреа Шмидт, Рейнхард Г. Брецель, Мартин К. Кульман. Появление биосимиляров инсулина – причина для беспокойства? // J. Medicine (Almaty). – 2015. – No 11 (161). – P. 33-42

SUMMARY

DAVID R. OWENS, M.D., FRCP,^{1*}

WOLFGANG LANDGRAF, Ph.D.,^{2,3}

ANDREA SCHMIDT, Ph.D.,²

REINHARD G. BRETZEL, M.D., Ph.D.,⁴

MARTIN K. KUHLMANN, M.D.⁵

¹Institute of Molecular and Experimental Medicine, Cardiff University, Wales, United Kingdom.

²sano-fi-aventis, Frankfurt, Germany.

³Third Medical Department, Carl-Gustav-Carus University, Dresden, Germany.

⁴Justus-Liebig-University Giessen, Germany.

⁵Division of Nephrology, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin, Germany.

*Emeritus.

THE EMERGENCE OF BIOSIMILAR INSULIN PREPARATIONS – A CAUSE FOR CONCERN?

Several biopharmaceuticals, including insulin and insulin analogs, are, or shortly will be, off-patent, thereby providing an opportunity for companies to attempt to manufacture “copies” commonly referred to as biosimilars and also known as follow-on biologics. Reassurance that such copy biologics are equally safe and effective as the conventional products is essential. It is important for the clinician to consider what information is therefore necessary for such assurances. Biopharmaceuticals, produced from living organisms and manufactured by complex processes, differ in many respects from chemically derived drugs. The biological source materials and manufacturing processes for non-innovator biologics may differ considerably from those used for producing the innovator substance. Differences between innovator and non-innovator products can be identified analytically (e.g., batch-to-batch consistency, product stability along side clinical safety). This provides a strong argument for caution before automatic substitution of conventional products (e.g., insulin by biosimilars).

Several non-innovator insulins, including insulin analogs (while still patent-protected), are already available in many countries. Many of these lack rigorous regulations for biosimilar approval and pharmacovigilance. Recently an application for a biosimilar recombinant human insulin was withdrawn by the European Medicines Agency because of safety and efficacy concerns. Therefore, every biosimilar insulin and insulin analog should be assessed by well-defined globally harmonized preclinical and clinical studies followed by post-marketing pharmacovigilance programs, in the interest of people with diabetes worldwide.