

В.Н. Коваленко¹
О.П. Борткевич¹
Д.Г. Рекалов²
Г.Я. Медведчук²

¹ ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

² Запорожский государственный медицинский университет

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ: В ЧЕМ ОТЛИЧИЕ?

Биологические агенты — группа препаратов, состоящих из трудно-воспроизводимых гетерогенных белковых структур. К настоящему моменту у целого ряда биологических агентов истекает срок молекулярного патента. С учетом того, что появляющиеся вновь биосинтетические препараты, предназначенные в качестве биосимилярной замены, могут, хоть и незначительно, отличаться в производственном процессе (вариации в иммуногенности, безопасности и/или эффективности) — четкое понимание клинических и регуляторных аспектов оригинальных препаратов и биологических аналогов имеет важнейшее значение.

Ключевые слова:

моноклональные антитела, биосимиляры, биологические агенты, биоэквивалентность.

Широкое применение биологических агентов (БА) — активных фармацевтических ингредиентов, выделенных из живых организмов, — при ревматических заболеваниях значительно улучшило отдаленные результаты и эффективность лечения пациентов [1]. У некоторых из оригинальных молекул истекает срок патента, в связи с чем появляются новые биосимилярные препараты, цель которых — заменить референсный продукт [9, 23].

В данной работе нами проанализированы факты и подходы, а также аспекты взаимозаменяемости и биоэквивалентности в стремительно развивающемся сегменте оригинальных и биосимилярных БА.

В настоящее время можно выделить две условные группы БА: оригинальные (референсные) и биосимилярные (биоподобные) препараты [28]. В отличие от генериков, являющихся точной копией маломолекулярного лекарственного препарата, синтезированных химическим путем, со структурной и терапевтической идентичностью референсному продукту, биосимиляры (*biosimilars*) — это одобренная, новая версия БА, которая регистрируется после истечения срока действия патента [39]. Среди биосимилярных препаратов, целесообразно выделить новые подгруппы [11]:

- Биопревосходный (*biobetter*) БА, содержащий структурные изменения для достижения лучшего или отличного от оригинала клинического эффекта.
- Комбинация БА (*пертузумаб (pertuzumab) + транстузумаб (trastuzumab)*).
- Неинновационный БА (*Me-too biological*) БА, разработанный для воздействия на аналогичный целевой антиген, не продемонстрировавший сопоставимость с референсным препаратом.
- БА с улучшенной доставкой (например подкожное введение).

БА являются очень сложными молекулами, не только потому, что полипептидные цепи белков должны быть представлены в виде правильной трехмерной структуры, определяющей биологические функции, а не только в последовательности составляющих аминокислот — но также и потому, что они часто требуют дополнительных структурных особенностей. БА могут варьировать от простой гормонозаместительной терапии до моноклональных антител (mAbs) и уникальных третичных и четвертичных структур (Cepts), которые по их природе очень трудно воспроизвести в промышленных условиях [11].

Производство БА основано на технологии рекомбинантных дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), которая использует стандартные биологические механизмы, общие для всех форм жизни на Земле [8, 30], и обладает двумя преимуществами: во-первых, полностью человеческие белки могут быть синтезированы вне человеческой клетки. Во-вторых, это возможность масштабного производства с использованием шаблонных подходов [34]. Что основано, на центральной догме молекулярной биологии о шаблонном копировании и сравнении биомолекулярных механизмов клетки на производстве. Гены, закодированные ДНК, позволяют прямое преобразование в матричную рибонуклеиновую кислоту, которая, в свою очередь, становится шаблоном для трансляции рибосомами в целевые белки. Кроме того, двухцепочечная структура ДНК позволяет выступать в качестве шаблона для ауторегенерации при репликации. Таким образом с соблюдением правильной генетической последовательности клетки могут длительно синтезировать белки с такой же последовательностью аминокислот [22].

Однако, учитывая сложный процесс производства, мы обязаны сформулировать ключевые вопросы для биосимиляра: существуют ли отличия

в сравнении с референсным препаратом и насколько эти отличия клинически значимы? Именно поэтому, термин «биосимиляр» выражает предостережение со стороны Европейского медицинского агентства (ЕМА) в отношении структурных различий и неэквивалентности. Это особенно важно в связи с признанием того факта, что простое сходство не может определять взаимозаменяемость. В частности, не существует убедительных данных об идентичности биологических функций, эффективности и профиля безопасности как в кратко-, так и долгосрочной перспективе у оригинальных и биосимилярных молекул [11, 30, 38].

Одной из проблем для производителей биосимиляра является отсутствие доступа к неформулированному лекарственному веществу оригинального продукта, что затрудняет сравнительное тестирование и определение сопоставимости [11, 13]. Затрудняет также выявление незначительных структурных различий между оригинальной молекулой и биосимиляром — отсутствие точных аналитических тестов [21, 26]. Так, даже незначительные различия в гликоформном профиле БА могут иметь клинические последствия со значительным риском для безопасности пациентов [10, 18, 20, 24, 31, 32, 44, 50]. С целью защиты пациентов и учетом возможности различных клинических осложнений с применением сходных, но не идентичных препаратов, крайне важно, чтобы фармацевты, врачи и медсестры могли легко дифференцировать оригинальный продукт от биосимилярного [51, 52]. Поэтому неудивительно, что целый ряд европейских стран запрещает взаимозаменяемость [5] без наличия убедительных клинических данных, демонстрирующих эффективность и безопасность перевода с оригинального продукта на биосимилярный, и наоборот. И эти опасения не безосновательны, поскольку даже незначительные девиации в производственных процессах могут привести к изменению биологических функций и/или иммуногенности, потенциально изменяя их профиль эффективности и безопасности [12, 35, 36].

В 2012 г. мировой объем продаж ингибиторов ФНО- α достиг 20 млрд дол. США [14, 22], при общем годовом объеме продаж лекарственных препаратов при ревматических заболеваниях в 30 млрд дол. Это составляет примерно 10 млн–30 тыс. дол. в год на больного и ложится тяжким финансовым бременем как на пациента, так и на систему здравоохранения в целом. Это особенно важно для украинской ревматологии, в связи с отсутствием возможности государственного финансирования терапии ревматических заболеваний с применением БА.

На сегодняшний день регистрация биосимилярных аналогов на европейском и американском рынках ограничена [9, 29], что объясняется относительно скромной экономией финансовых средств в сравнении с оригинальными молекулами на уровне 15–30% (при применении маломолекулярных генериков, которые считаются терапевтически эквивалентными их эталонным продуктам, и часто взаимозаменяющимися

по экономическим и правовым причинам — разница достигает 80–90%) [4, 29, 42].

В Канаде первый биосимиляр соматотропина был одобрен лишь 20 апреля 2009 г. [20]. В США данный препарат был единственным одобренным(!) биосимилярным БА [44], после чего было принято решение о заморозке регистрации до выработки единых регуляторных подходов по оценке эффективности и безопасности новых биосимиляров [29, 45, 47]. Между тем, Европейский Союз (ЕС) опережает Канаду и США [2, 15]. Так, европейские регуляторные и нормативные акты по биосимилярным лекарственным средствам созданы еще до утверждения биоподобного соматотропина в 2006 г. [17]. В 2005 г. ЕМА впервые выпустила первое руководство по биосимилярным биологическим лекарственным средствам [13], кроме этого, были сформулированы ряд дополнительных руководств по контролю качества, 14 доклинических и клинических изданий по иммуногенности [14, 16, 17, 48, 52], а в ближайшем будущем ожидается публикация рекомендаций по mAbs. И, в отличие от США и Канады, в настоящее время в ЕС насчитывается 12 различных биосимиляров, которые получили признание на рынке, конкурируя с референсными препаратами: соматотропином, эпоэтином и филграстимом [3, 53].

На развивающихся рынках, с учетом менее затратной экономической составляющей активно развивается рынок «предназначенных копий», несмотря на опасения [17], что их безопасность и эффективность не были должным образом подтверждены (табл. 1).

Таблица 1

Предназначенные копии БА, применяемые в настоящее время, для лечения при ревматоидном артрите [11]

Референсный продукт	Изготовитель	Предназначенная копия	Торговая локация
Ритуксимаб	«Dr. Reddy's Laboratories» (Индия)	Reditux	Боливия, Чили, Индия, Перу
Ритуксимаб	«Probiomed» (Мексика)	Kikuzubam	Боливия, Чили, Мексика, Перу
Этанерцепт	«Shanghai CP Goujian Pharmaceutical Co» (Китай)	Etanar	Колумбия
Этанерцепт	«Shanghai CP Goujian Pharmaceutical Co» (Китай)	Yisaipu	Китай

В последнее время появились данные о том, что некоторые производители «референсных продуктов» (оригинальные mAbs и Cepts) занимаются подготовкой к разработке и производству биосимиляров [3, 5, 19, 41], что подчеркивает значительный интерес фармацевтической промышленности и медицины в целом к данному направлению.

Один из первых БА — ритуксимаб — синтезирован в 1997 г. для лечения пациентов с гематологической патологией, в 2006 г., после получения данных исследования REFLEX [7], в список показаний был внесен ревматоидный артрит. Только в 2011 г. лечение ритуксимабом во всем мире получили >2 млн человек. Что обуславлива-

ет повышенный интерес врачей и фармакологов [5] к научным исследованиям и регистрации новых взаимозаменяемых биосимилярных версий ритуксимаба и других БА (табл. 2).

На сегодняшний день отсутствует единая консолидированная позиция по возможности автоматической взаимозаменяемости оригинальных и биоподобных молекул [2], что позволяет европейским странам следовать своим собственным национальным рекомендациям. Например, в таких странах, как Эстония, Болгария, Ирландия, Польша, Мальта, Португалия, Чехия и Литва — отсутствует четкая позиция по биосимилярной замене. В Дании, Словакии, Финляндии, Италии, Словении, Норвегии, Венгрии, Швеции, Испании и Германии официально запрещена замена оригинальных БА на биосимилярные препараты. В США существует две точки зрения о взаимозаменяемости БА. Один подход — для очень/высокоподобных (*highly similar*) биосимиляров. Другой — обязательное подтверждение более строгого соответствия (*more rigorous pathway*) для автоматической взаимозаменяемости (*interchangeability*) [28]. Согласно данным Администрации США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) для подтверждения возможности взаимозаменяемости заявитель должен представить достаточную информацию по биосимилярности (*biosimilarity*), продемонстрировать, что результаты применения биосимилярного препарата идентичны оригинальной молекуле касательно безопасности и/или эффективности при альтернирующем применении [37, 45].

Однако критерии, позволяющие четко верифицировать взаимозаменяемость БА, все еще нахо-

дятся на стадии рассмотрения FDA и EMA в связи с возможным появлением специфических маркеров для референсных и биосимилярных продуктов. По мнению M. Weise и соавторов: «Решение об автоматической взаимозаменяемости/замене должно приниматься на национальном уровне в каждой стране в отдельности» [49].

Сложности возникают и при осуществлении фармаконадзора при биосимилярной замене, поскольку прерывистое применение БА не позволяет достоверно выявить неблагоприятные события у соответствующего агента [6, 40]. Важно помнить, что предоставление статуса лекарственного вещества в каждом конкретном случае, на индивидуальной основе, с использованием текущих принципов по биосимилярам может создать прецедент, что в будущем обернется проблемами безопасности пациентов [25, 33]. В то же время регистрация новых биосимилярных молекул может вызвать путаницу среди медицинских специалистов из-за недостаточной информации по коммерческому и рецептурному названию [27].

Несмотря на перспективы, которые появляются у ревматологов всего мира при использовании менее дорогого и эффективного лечения, необходимо особенно внимательно и скрупулезно подходить к вопросам эффективности и безопасности биосимилярных препаратов, а регистрацию новых биоподобных продуктов следует рассматривать в каждом конкретном случае.

ВЫВОДЫ

1. БА обладают более объемной и более сложной структурой в сравнении с маломолекулярными химическими препаратами.

Таблица 2

Биологические препараты в разработке с целью получения статуса «биосимиляр» для лечения при ревматических заболеваниях [11]

Референсный продукт	Изготовитель	Проспективный биосимиляр	Фаза исследования	Показания
Текущие исследования, контролируемые FDA и EMA				
Ритуксимаб	«Pfizer» (США)	PF-05280586	Фаза II (США)	РА*
Ритуксимаб	«Teva Pharmaceutical Industries» (Израиль)	TL011	Фаза II завершена (ЕС) Фаза III приостановлена	РА
Ритуксимаб	«Sandoz Pharmaceuticals» (Швейцария)	GP2013	Фаза II (ЕС, Аргентина)	РА
Ритуксимаб	«Celltrion» (Южная Корея)	CT-P10	Фаза I (Южная Корея)	РА
Ритуксимаб	«Boehringer Ingelheim» (Германия)	BI 695500	Фаза III (США, ЕС, Норвегия, Украина, Аргентина, Перу, Новая Зеландия)	РА
Ритуксимаб	«Merck» (США)	MK8808	Фаза I (ЕС)	РА
Инфликсимаб	«Celltrion» (Южная Корея)	CT-P13	Одобрено (Южная Корея)/Фаза III завершена (ЕС)	РА; АС**/РА
Этанерцепт	«Hanwha Chemical» (Южная Корея)	HD203	Фаза III (Южная Корея)	РА
Этанерцепт	«Mucenax Biotech» (Тайвань)	TuNEX	Фаза III (Япония и Южная Корея)	РА
Этанерцепт	«LG Life Sciences Ltd» (Южная Корея)	LBEC0101	Фаза I завершена (Южная Корея)	Здоровые добровольцы
Адалimumаб	«Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals» (Германия)	BI695501	Фаза I завершена (Новая Зеландия)	Здоровые добровольцы
Текущие исследования, не контролируемые FDA и EMA				
Ритуксимаб	«Sandoz Pharmaceuticals» (Швейцария)	GP2013	Фаза II (Индия, Бразилия)	РА
Ритуксимаб	«Boehringer Ingelheim» (Германия)	BI 695500	Фаза III (Бразилия, Гватемала, Российская Федерация)	РА
Ритуксимаб	«Merck» (США)	MK8808	Фаза I (Беларусь)	РА
Преклинические исследования				
Этанерцепт	«Avesthagen» (Индия)	Avent	Преклинические исследования	–
Этанерцепт	«Protalix Biotherapeutics» (Израиль)	PRX-106	Преклинические исследования	–

*Ревматоидный артрит; **анкилозирующий спондилит.

2. Незначительные изменения в производстве БА могут привести к клинически значимым изменениям, особенно в отношении эффективности и безопасности.

3. Биосимиляры не являются генериками, по клиническим проявлениям и профилю безопасности они подобны оригинальным препаратам, но не идентичны.

4. Учитывая, что у ключевых БА в течение ближайших 3–5 лет заканчивается срок патентной защиты, считаем, что существует острая потребность в создании подробных украинских рекомендаций по биосимилярным продуктам, при создании которых, необходимо акцентировать внимание на процессе регистрации биосимиляров, который не должен быть менее строгим, чем для оригинальных молекул.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Agarwal SK.** (2011) Core management principles in rheumatoid arthritis to help guide managed care professionals. *J. Manag. Care Pharm.*, 17: S03–S08.
2. **BIOTECCanada. Principle for the safe introduction of subsequent-entry biologics (SEBs) into the Canadian healthcare system.** Available: www.biotech.ca/uploads/sebs/biotecanada%20seb%20012308%20pdf.pdf (accessed December 20, 2009).
3. **Biosimilar news. Biosimilar Remicade under review in EU** (2012) Posted April 13 2012. <http://www.biosimilarnews.com/biosimilar-remicade-under-review-in-eu> (accessed 10 Aug. 2012).
4. **Blackstone E.A., Fuhr J.P.Jr.** (2012) Innovation and competition: will biosimilars succeed? *Biotechnol Healthc.*, 9: 24–27.
5. **ClinicalTrials.gov. Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of BI 695500 in Patients With Rheumatoid Arthritis** (2012) Available: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01682512?term=BI> (accessed 8 Nov. 2012).
6. **Chung C.H., Mirakhor B., Chan E. et al.** (2008) Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. *N. Engl. J. Med.*, 358: 1109–1117.
7. **Cohen S.B., Emery P., Greenwald M. et al.** (2006) Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks REFLEX Trial Group. *Arthritis Rheum.*, 54(9): 2793–2806.
8. **CHMP Assessment Report: Biferonix Interferon b1A Procedure No. EMEA/H/C/000901. July 2009** (2009) http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2010/01/WC500091394.pdf (accessed 12 Aug. 2012).
9. **Dranitsaris G., Amir E., Dorward K.** (2011) Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations // *Drugs*, 71: 1527–1536.
10. **Doyle M.K., Cuellar M.L.** (2003) Drug-induced vasculitis. *Expert. Opin. Drug. Saf.*, 2: 401–409.
11. **Dörner T., Strand V., Castañeda-Hernández G. et al.** (2013) The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 72: 322–328.
12. **Eckardt K.U., Casadevall N.** (2003) Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies 3. *Nephrol. Dial. Transplant*, 18: 865–869.
13. **European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products, 2005** (2005) Available: www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/043704en.pdf (accessed August 4, 2009).
14. **European Medicines Agency Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues, 2006.** available: www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4934805en.pdf (accessed June 3, 2009).
15. **European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. 2006.** http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf (accessed 11 Apr. 2012).
16. **European Medicines Agency. BWP report to the CHMP: beta-interferons and neutralising antibodies (in multiple sclerosis). 1st phase of the project: Development of a standardised assay methodology for the determination of neutralizing antibodies. 2008.** http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500015395.pdf (accessed 12 Jun. 2012).
17. **European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. 2005. European Medicines Agency. Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guidance on similar medicinal products containing somatotropin (2006)** Available: www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452805en.pdf
18. **Finckh A., Simard J.F., Gabay C. et al.** (2006) Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 746–752.
19. **GalBI online. Biosimilar monoclonal antibody approved in Korea. Posted on 03/08/2012.** <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/Biosimilar-monoclonal-antibody-approved-in-Korea> (accessed 4 Aug. 2012).
20. **Health Canada. Fact sheet: subsequent entry biologics // Available: www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/activit/fs-fi/fs-fi_seb-pbu_07-2006-eng.php** (accessed January 4, 2010).
21. **Isaacs J.D., Greenwood J., Waldmann H.** (1998) Therapy with monoclonal antibodies. II. The contribution of Fc gamma receptor binding and the influence of C(H)1 and C(H)3 domains on in vivo effector function. *J. Immunol.*, 161: 3862–3869.
22. **Keck R., Nayak N., Lerner L. et al.** (2008) Characterization of a complex glycoprotein whose variable metabolic clearance in humans is dependent on terminal N-acetylglucosamine content. *Biologicals*, 36: 49–60.
23. **Kessler M., Goldsmith D., Schellekens H.** (2006) Immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nephrol. Dial. Transplant*, 21(5): v9–12.
24. **Korswagen L.A., Bartelds G.M., Krieckaert C.L. et al.** (2011) Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies: a case series and cohort study. *Arthritis Rheum.*, 63: 877–883.
25. **Kozlowski S., Woodcock J., Midthun K. et al.** (2011) Developing the nation's biosimilars program. *N. Engl. J. Med.*, 365: 385–388.
26. **Krapp S., Mimura Y., Jefferis R. et al.** (2003) Structural analysis of human IgG-Fc glycoforms reveals a correlation between glycosylation and structural integrity. *J. Mol. Biol.*, 325: 979–989.
27. **Lee H., Yim D.S., Zhou H. et al.** (2005) Evidence of effectiveness: how much can we extrapolate from existing studies? *AAPS J.*, 7: E467–E474.
28. **McCarnish M., Woollett G.** (2012) The state of the art in the development of biosimilars. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 91: 405–417.
29. **Mellstedt H., Niederwieser D., Ludwig H.** (2008) The challenge of biosimilars. *Ann. Oncol.*, 19: 411–419.
30. **Owens D.R., Landgraf W., Schmidt A. et al.** (2012) The emergence of biosimilar insulin preparations—a cause for concern? *Diabetes Technol. Ther.*, 14: 989–996.
31. **Radstake T.R., Svenson M., Eijsbouts A.M. et al.** (2009) Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 68: 1739–1745.
32. **Ramos-Casals M., Perez-Alvarez R., Perez-de-Lis M. et al.** (2011) Pulmonary disorders induced by monoclonal antibodies in patients with rheumatologic autoimmune diseases. *Am. J. Med.*, 124: 386–394.

33. **Repchinsky C.** (Ed.) (2009) Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. Ottawa (ON): Canadian Pharmacists Association.
34. **Revers L., Furczon E.** (2010) An introduction to biologics and biosimilars. Part I: Biologics: what are they and where do they come from? *Can. Pharm. J.*, 143: 134–139.
35. **Revers L., Furczon E.** (2010) An introduction to biologics and biosimilars. Part II: subsequent entry biosimilars: biosame or biodifferent? *Can. Pharm. J.*, 143: 184–191.
36. **Sharma B.** (2007) Immunogenicity of therapeutic proteins. Part 3: Impact of manufacturing changes. *Biotechnol. Advances*, 3(25): 325–331.
37. **Schellekens H.** (2002) Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 1: 457–462.
38. **Schiestl M., Stangler T., Torella C. et al.** (2011) Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat. Biotechnol.*, 29: 310–312.
39. **Scheinberg M.A., Kay J.** (2012) The advent of biosimilar therapies in rheumatology – «O Brave New World». *Nat. Rev. Rheumatol.*, 8: 430–436.
40. **Schellekens H.** (2009) Biosimilar therapeutics-what do we need to consider? *NDT Plus*, 2: i27–i36.
41. **Shealy D., Cai A., Staquet K. et al.** (2010) Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor alpha. *MAbs*, 2: 428–439.
42. **Simoens S.** (2011) Biosimilar medicines and cost-effectiveness. *Clinicoecon. Outcomes Res.*, 3: 29–36.
43. **Strand V., Kimberly R., Isaacs J.D.** (2007) Biologic therapies in rheumatology: lessons learned, future directions. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 6: 75–92.
44. **US Food and Drug Administration. Omnitrope** (somatropin) [rDNA origin]: questions and answers, 2006 (2006) Available: www.fda.gov/cder/drug/infopage/somatropin/qa.htm (accessed June 3, 2009).
45. **US Food and Drug Administration. Quality considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product: draft guidance February 2012** (2012) <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf> (accessed 4 Apr. 2012).
46. **US Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009** (2009) <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM273001.pdf> (accessed 4 Apr. 2012).
47. **Woodcock J., Griffin J., Behrman R. et al.** (2007) The FDA's assessment of follow-on protein products: a historical perspective. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 6: 437–442.
48. **World Health Organization. Expert committee on biological standardization. Geneva, 19 to 23 October 2009. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs).** http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf (accessed 10 Sep. 2012).
49. **Weise M., Bielsky M.C., De Smet K. et al.** (2011) Biosimilars-why terminology matters. *Nat. Biotechnol.*, 29: 690–693.
50. **Wolbink G.J., Vis M., Lems W. et al.** (2006) Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 54: 711–715.
51. **World Health Organization. Informal consultation on international non-proprietary names (INN) policy for biosimilar**

products, 2006. Available: www.who.int/medicines/services/inn/en/index.html (accessed June 3, 2009).

52. **World Health Organization General policies for monoclonal antibodies: INN working document 09.251** // Available: www.who.int/medicines/services/inn/Generalpoliciesformonoclonalantibodies2009.pdf (accessed June 3, 2009). European Public Assessment Report (EPAR) for Aranesp.

53. **Zuñiga L., Calvo B.** (2009) Regulatory aspects of biosimilars in Europe. *Trends Biotechnol.*, 7(27): 385–387.

БІОЛОГІЧНІ АГЕНТИ: У ЧОМУ ВІДМІННІСТЬ?

**В.М. Коваленко, О.П. Борткевич,
Д.Г. Рекалов, Г.Я. Медведчук**

Резюме. Біологічні агенти — група препаратів, що складаються з важковідтворюваних гетерогенних білкових структур. До сьогодні у цілому ряду біологічних агентів закінчується термін молекулярного патенту. Враховуючи те, що біосинтетичні препарати, що з'являються як біосимілярна заміна, можуть, хоч і незначно, відрізнятись у виробничому процесі (варіації в імуногенності, безпеці та/чи ефективності), — чітке розуміння клінічних та регуляторних аспектів оригінальних препаратів і біологічних аналогів має важливе значення.

Ключові слова: моноклональні антитіла, біосиміляри, біологічні агенти, біоеквівалентність.

BIOLOGIC DRUGS: WHAT'S THE DIFFERENCE?

**V.N. Kovalenko, O.P. Bortkevich,
D.G. Rekalov, G.Y. Medvedchuk**

Summary. Biological agents (BA) — a group of drugs with the possibility of molecular diversity. To date, a whole series of BA molecular patent expires. Given that, the newly emerging BA intended as a replacement biosimilars may, to a limited extent, differ in the manufacture process (variations in the immunogenicity, safety and/or efficacy) — a clear understanding of the clinical and regulatory aspects of the originators and intended copies is very important.

Key words: monoclonal antibodies, biosimilars, biologic agents, bioequivalence.

Адрес для переписки:

Коваленко Владимир Николаевич
03680, Киев, ул. Народного ополчения, 5
ГУ «Национальный научный центр
«Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско»
НАМН Украины»