

Corina SCUTARI<sup>1</sup>, Liliana RUSNAC<sup>2</sup>,  
Vladimir VALICA<sup>2</sup>, Mihai TODIRAȘ<sup>2</sup>, Radu CAZACU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”;  
<sup>2</sup>Centrul Științific al Medicamentelor  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.4\(91\).39-44](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.4(91).39-44)

## DEZVOLTAREA BIOSIMILARELOR ȘI HORMONULUI DE CREȘTERE BIOSIMILAR

### Rezumat

În acest articol s-a efectuat prezentarea informativă despre dezvoltarea biosimilarelor și hormonului de creștere biosimilar în Europa și Republica Moldova, în urma selectării și analizei a 37 de surse bibliografice din baza de date PubMed și din revistele de specialitate. Hormonul de creștere uman a fost aprobat de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) în 2006 ca primul medicament biosimilar din lume. Terapia cu hormonul de creștere recombinant este aprobată în prezent pentru deficitul de hormon de creștere, sindromul Turner, insuficiența renală cronică, la copii/adolescenți născuți mici pentru vârsta gestațională și sindromul Prader-Willi. Totodată, terapia cu biosimulare este foarte costisitoare. În Republica Moldova, dar și în Europa de Est accesibilitatea medicamentelor biologice este una extrem de redusă din cauza lipsei unor producători locali sau regionali. Dezvoltarea în Republica Moldova a ramurii de producere a biosimilarelor, printre care și hormonul de creștere biosimilar, va fi o opțiune atractivă și farmacoeconomic avantajoasă pentru arsenalul terapeutic.

**Cuvinte-cheie:** biosimilar, hormon de creștere, dezvoltare, producere

### Summary

#### Development of biosimilars and biosimilar growth hormone

In this article, an informative presentation was made about the development of biosimilar and biosimilar growth hormone in Europe and the Republic of Moldova following the selection and analysis of 37 bibliographic sources from the PubMed database and from specialized journals. Human growth hormone was approved by the EMA in 2006 as the world's first biosimilar drug. Recombinant growth hormone therapy is currently approved for growth hormone deficiency, Turner syndrome, chronic kidney failure, in children/adolescents born young for gestational age and Prader-Willi syndrome. At the same time, biosimulation therapy is very expensive. In the Republic of Moldova but also in Eastern Europe, the accessibility of biological medicines is extremely low due to the lack of local or regional producers. The development of the biosimilar production branch, including the biosimilar growth hormone in the Republic of Moldova, will be an attractive and pharmacoeconomically advantageous option for the therapeutic arsenal.

**Keywords:** biosimilar, growth hormone, development, production.

### Резюме

#### Разработка биоаналогов и биоподобного гормона роста

В этой статье была сделана информативная презентация о разработке биоподобных и биоподобных

гормонов роста в Европе и Республике Молдова после отбора и анализа 37 библиографических источников из базы данных PubMed и из специализированных журналов. Гормон роста человека был одобрен ЕМА в 2006 году как первый в мире биоподобный препарат. Терапия рекомбинантным гормоном роста в настоящее время одобрена для лечения дефицита гормона роста, синдрома Тернера, хронической почечной недостаточности, у детей/подростков рожденных маленькими для гестационного возраста, и синдрома Прадера-Вилли. Однако, стоит отметить, что биосимуляционная терапия стоит очень дорого. В Республике Молдова, а также в Восточной Европе доступность биологических лекарств крайне низка, из-за отсутствия местных или региональных производителей. Развитие отрасли производства биоподобных препаратов, в том числе биоподобных гормонов роста в Республике Молдова, будет привлекательным и фармакоэкономически выгодным вариантом для терапевтического арсенала.

**Ключевые слова:** биоаналог, гормон роста, разработка, производство.

### Introducere

Un biosimilar este definit de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) ca un medicament biologic similar cu un alt medicament biologic care a fost deja autorizat pentru utilizare. Biofarmaceuticele sunt medicamente proteice recombinante, produse prin biotehnologie. Disponibilitatea unor astfel de molecule a revoluționat modalitatea farmacoterapiei multor patologii [6, 13, 28]. Cu toate acestea, brevetele pentru multe produse biofarmaceutice de origine expiră și o nouă generație de molecule, denumite „biosimulare”, sunt în curs de dezvoltare. **Biosimilarele ar putea oferi o oportunitate de reducere a cheltuielilor pentru asistența medicală ca urmare a concurenței inerente a prețurilor cu produsul lor de referință**, cum ar fi eritropoietina umană recombinantă și hormonul de creștere uman [2, 4, 6]. Cu toate acestea, s-au exprimat îngrijorări cu privire la comparabilitatea biosimilarelor cu produsele originale, în special datorită procesului complex de fabricație necesar pentru a produce biofarmaceutice. Complexitatea moleculelor de proteine face imposibilă producerea de copii identice; la rândul său, aceasta impune studiul siguranței produselor biosimilare, în special, imunogenitatea [4, 6, 20].

Pe măsură ce primul val de produse biofarmaceutice expiră, apar medicamente biosimilare,

care sunt mai ieftine decât medicamentul de origine. Fundația de reglementare pentru aceste produse actualmente este mai avansată și mai bine reglementată în Europa decât în SUA. Reducerea costurilor pentru îngrijirea medicală va fi semnificativă, deoarece vânzările globale de produse biologice au ajuns la 93 de miliarde de dolari în 2019 [2, 14, 24].

Hormonul de creștere uman (hGH) este primul medicament biosimilar aprobat de Agenția Europeană pentru Medicamente în tratamentul deficitului de hormoni de creștere și al tulburărilor de creștere asociate cu alte patologii [21, 26].

În Republica Moldova, dar și în Europa de Est accesibilitatea medicamentelor biologice este extrem de redusă din cauza lipsei unor producători locali sau regionali. În 2019, un producător autohton și-a manifestat interesul spre dezvoltarea ramurii de producere a biosimilarelor, printre care se numără și hGH, ce necesită implementarea metodologiilor de investigare a similitudinilor la toate etapele.

**Scopul lucrării** este de a prezenta informații despre medicamentele biosimilare și hormonul de creștere biosimilar pentru dezvoltarea ramurii de producere a biosimilarelor în Republica Moldova cu aspect farmaco-economic avantajos.

## Materiale și metode

S-a efectuat o selectare și analiză a 37 de surse bibliografice din baza de date PubMed și din revistele de specialitate referitor la dezvoltarea și aspectele de utilizare a biosimilarelor, inclusiv a hormonului de creștere biosimilar în practica medicală.

O căutare bibliografică sistematică a 83 de articole publicate în limba engleză din august 2004 a fost efectuată, folosind termenii de căutare „biosimilar”, „hormone de creștere”, „dezvoltarea biosimilarelor”. S-a căutat și literatura despre terapia cu hormonul de creștere biosimilar și farmacovigilența biosimilarelor.

Articolele care descriu tratamentul cu biosimilare în oncologie, reumatologie, dermatologie nu au fost incluse în revizuire. Au fost excluse articolele care descriu eficiența și siguranța biosimilarelor în studiile preclinice (pe animale de laborator). Rezultatele ultimelor vor fi incluse în alte publicații elaborate de către grupul nostru de autori.

## Rezultate

Aprobarea recentă a somatotropinei biosimilare (hormonul de creștere) în Europa și SUA a determinat această lucrare.

Valoarea științifică a medicamentelor biosimilare și, în special, a hormonului de creștere a fost dovedită de mai multe studii clinice efectuate riguros. Datele privind eficacitatea și siguranța (rata

de creștere, generația IGF-1 - generația Factorului de creștere asemănător insulinei) de până la 7 ani pentru indicațiile pediatrice denotă avantaje față de hormonii de creștere aprobați anterior, care au servit drept substanțe de referință. În timp ce somatotropina biosimilare este aprobată în prezent în SUA numai pentru tratamentul deficitului de hormon de creștere (GHD) la copii și adulți, utilizarea hormonilor de creștere biosimilari autorizați va permite în viitor o estimare aprofundată a eficacității și siguranței acestora în afara stărilor deficitare [15, 25, 30].

Hormonul de creștere uman recombinant (rhGH) are întrebuintare clinică de mai bine de 30 de ani. Odată cu expirarea brevetului pentru primul val de produse rhGH și alte produse biofarmaceutice, a apărut oportunitatea dezvoltării medicamentelor biosimilare. EMA a contribuit (cu mult înaintea Food and Drug Administration din SUA) la dezvoltarea conceptului de biosimilare și a tipului de reglementare bazat pe știință, necesar pentru a asigura medicamente biosimilare de înaltă calitate, sigure și eficiente [11, 26, 28]. Prevederile pentru aprobarea biosimilarelor sunt în vigoare în Europa din 2005. Hormonul de creștere uman este primul medicament biosimilar aprobat de Agenția Europeană pentru Medicamente în 2006, utilizând procesul de înregistrare biosimilare. Prin urmare, anul 2021 marchează a cincisprezecea aniversare a aprobării biosimilarelor în Europa. Un set substanțial de date, bazat pe studii clinice și 15 ani de utilizare după aprobare, s-a acumulat pentru rhGH biosimilar [10, 11]. Acest set de date demonstrează că produsul este o opțiune eficientă de tratament pentru copiii care necesită tratament cu rhGH și are un profil de siguranță care este în concordanță cu clasa rhGH. Odată cu înregistrarea rhGH biosimilar de EMA, s-a aprobat cu succes și utilizarea clinică a 20 de medicamente biosimilare, confirmând integritatea bazei științifice pentru conceptul biosimilar, precum și calitatea deciziilor de reglementare [26, 28].

Biosimilarele sau copiile lor sunt versiunea generică a medicamentelor biofarmaceutice care încearcă să imite produsele ce derivă din tehnologia recombinantă. Acestea sunt produse aproape sau semi-identice care utilizează un proces separat pentru bioformularea sa și trebuie să treacă prin mandate stricte ale organismelor de reglementare, precum FDA din SUA și EMA în Europa. Deoarece procesul de fabricație al acestor compuși necesită fermentare, și nu chimie tradițională, este dificil să se imite compușii bioidentici.

Sunt diferențe clare în procesul de fabricație și în pliarea proteinelor [16, 20]. Cu toate acestea, în prezent nu există date clare pentru a cunoaște relevanța impactului clinic al acestor biosimilare.

Datorită naturii complexe a acestor biomolecule și a structurii lor 3D, derivă un nou domeniu de cercetare pentru oamenii de știință și autoritățile de reglementare a medicamentelor. În India, în afară de Biogenerics, sunt fabricate o serie de substanțe biosimilare, în special endocrinologice, precum insulina, hormonul de creștere, peptidele de tip teriperatidă. Acestea au nevoie de validare bazată pe dovezi dacă au efecte relevante din punct de vedere clinic sau efecte secundare și o farmacovigilență apropiată [14, 29].

Studiile similitudinii biologice între substanțele biologice de referință și produsele medicamentoase formulate de inovatori pot depinde de metodele care fie elimină excipienții complet, fie permit schimbul de substanțe auxiliare pentru formulări echivalente. Schimbul de excipienți prin dializă este poate cea mai simplă dintre astfel de metode, dar utilizarea sa a fost controversată. Această contestare, în absența datelor publicate, s-a bazat în mare parte pe considerații teoretice. Sunt date care indică faptul că schimbul de substanțe inactive poate permite compararea diferitelor formulări ale aceleiași proteine terapeutice. Utilizarea schimbului de substanțe auxiliare către și de la o concentrație de manitol la alta sau la un amestec de glicină și manitol a fost demonstrată reproductibil pentru hormonul de creștere uman recombinant (rhGH). Astfel, produsele rhGH comercializate de la mai mulți producători prezintă diferențe în stabilitatea conformațională. Datele prezentate, prin urmare, arată că neasigurarea unui arsenal comun de excipienți poate duce la concluzii eronate cu privire la asemănările și diferențele în proprietățile fizico-chimice ale celor două preparate ale aceleiași proteine terapeutice realizate prin procese de fabricație diferite [5, 16].

Există diferențe structurale și de reglementare importante între medicamentele biosimilare și cele generice. Sunt permise diferențe minore în componentele clinice inactive, fără diferențe clinic semnificative între biosimilari și biologicul lor de referință. [22, 32]. Un biosimilar folosește același mecanism de acțiune ca cel biologic de referință, iar utilizarea sa este aceeași ca și indicația aprobată, deși extrapolarea este permisă între indicații în concordanță cu reglementarea. Un biosimilar trebuie să aibă o cale de administrare, posologie și concentrație similară cu cea biologică de referință. Deoarece brevetul de aplicare a mai multor substanțe biologice va expira în următorii câțiva ani, mai multe produse biosimilare ar putea intra pe piața farmaceutică [22, 35].

Multe dintre cele mai solicitate medicamente biologice „blockbuster” se confruntă cu problema concurenței produselor medicamentoase biologice similare (biosimilari) în UE. Biosimilaritatea

se bazează pe conceptul de comparabilitate, care a fost utilizat cu succes timp de câteva decenii pentru a asigura o asemănare strânsă a unui produs biologic înainte și după o schimbare de fabricație. În ultimii 10 ani, experiența cu biosimilare a arătat că și proteinele complexe derivate din biotehnologie pot fi reproduse cu succes [19, 28, 29]. Cele mai solicitate produse biologice sunt utilizate pentru tratamentul bolilor cronice. Acest lucru a provocat discuții intense cu privire la riscurile presupuse ale comutării între un medicament biosimilar și produsul său de referință, principala preocupare fiind imunogenitatea [29, 30, 33]. Analizând datele obținute, s-a concluzionat că este imposibil ca trecerea între versiunile comparabile ale aceleiași substanțe active, aprobate în conformitate cu legislația UE, să declanșeze sau să sporească imunogenitatea. În baza cunoștințelor actuale, este puțin probabil și foarte dificil să se demonstreze că două produse, comparabile la nivel de populație, să posede siguranță sau eficacitate diferită la pacienți. Nu se cunoaște dacă aprobarea și utilizarea biosimilarelor ca înlocuitoare pentru substanțe biologice de referință prescrise vor duce la economii de costuri și este necesar un studiu mai îndelungat [19, 22, 29].

Terapia cu hormonul de creștere recombinant este aprobată în prezent pentru indicațiile de deficit de hormon de creștere, sindromul Turner, insuficiență renală cronică, pentru vârsta gestațională mică (SGA) și sindromul Prader-Willi. Experiența pozitivă din studiile clinice în desfășurare (de exemplu, privind obezitatea, diabetul de tip 2, boala Crohn) susține o gamă extinsă de aplicații pentru hormonul de creștere recombinant. Cu toate acestea, terapia cu hormonii de creștere este foarte costisitoare. Pe de altă parte, sunt deja disponibile biosimilare, care au un preț semnificativ mai mic. În următorii ani, cercetările trebuie să demonstreze dacă eficacitatea și siguranța biosimilarelor (inclusiv cu posibile indicații noi) sunt similare cu cele ale preparatelor stabilite [12, 18, 34].

Biosimilarele pot oferi o opțiune semnificativă pentru pacienți și medici, cu condiția ca aceștia să ofere valoarea terapeutică a unui produs de referință la un cost mai mic. Spre deosebire de medicamentele generice cu molecule mici, care necesită în primul rând demonstrarea echivalenței farmaceutice, natura complexă a terapiei proteice justifică o evaluare riguroasă a echivalenței farmaceutice și terapeutice a produsului de referință într-un program clinic prescurtat [27, 34]. Mai mult, lipsa datelor cuprinzătoare în relația structură-activitate argumentează necesitatea studiilor clinice umane proiectate în mod corespunzător, cu criterii de acceptare predefinite, pentru a demonstra absența diferențelor semnifica-

tive clinic între produsul biosimilar și cel de referință. Deși au fost aprobate o serie de proteine biosimilare, în special în Europa, problemele privind substituibilitatea, extrapolarea la alte indicații ale bolii și selecția standardelor de referință și a comparatoarelor, rămân a fi standardizate la nivel global [3, 13, 36, 37].

Au fost raportate rezultatele intermediare ale două studii multicentrice de fază III de 24 de luni la copiii netratați anterior cu insuficiență de creștere secundară deficitului de GH (hormone de creștere), care au fost esențiale pentru dezvoltarea unui nou hormon de creștere uman recombinant (rh-GH, somatropină), aprobat ca primul „biosimilar” din Europa. Studiul 1 a constat din 3 părți efectuate la 89 de copii. Obiectivul a fost să compare eficacitatea și siguranța formulării liofilizate a somatropinei noi [Somatropin Powder (Sandoz)] cu un preparat de referință autorizat rhGH și formularea lichidă a somatropinei noi [Somatropin Solution (Sandoz)] și să evalueze pe termen lung eficacitatea și siguranța acestei soluții de somatropină gata de utilizare. Studiul 2 a fost efectuat la 51 de copii și conceput pentru a demonstra eficacitatea și siguranța pulberii de somatropină și pentru a confirma potențialul său imunogen scăzut. RhGH a fost administrat subcutanat în doză zilnică de 0,03 mg/kg. În studiul 1, toate rezultatele au arătat majorări comparabile ale creșterii. Rezultatele studiului 2 au demonstrat eficacitatea terapeutică echivalentă și comparabilitatea clinică în ceea ce privește siguranța și imunogenitatea între Somatropin Powder și produsul rhGH de referință și între Somatropin Powder și Somatropin Solution. Profilul de siguranță și imunogenitatea au fost similare [7, 23, 30].

Este important să existe sisteme de farmacovigilență care să asigure monitorizarea reacțiilor adverse la utilizarea tuturor medicamentelor. Pentru un sistem eficient de farmacovigilență este oportun ca dosarele medicale ale pacienților să conțină suficiente informații pentru a identifica ce medicament a fost prescris, când a fost administrat și doza acestuia. Disponibilitatea produselor biologice de la mai mulți producători a centrat atenția furnizorilor de servicii medicale cu privire la capacitatea sistemelor actuale de farmacovigilență de a urmări produsele biologice specifice. În acest context, au fost utilizate rapoartele periodice de actualizare a siguranței, pentru a evalua monitorizarea siguranței postaprobare pentru 3 biosimilari (eritropoietină alfa, somatropină și filgrastim), care au reprezentat în mod colectiv aproape 350 de milioane de zile de tratament la nivel mondial. Produsele de referință au fost comercializate de mai bine de 10 ani, formând o bază de date solidă de siguranță post-comercializare cu care se poate compara siguranța biosimilarelor [10,

21, 37]. Datele publicate din Danemarca au fost, de asemenea, revizuite ca dovezi suplimentare ale modului în care sistemele actuale de farmacovigilență sunt capabile să atribuie evenimente adverse anumitor medicamente. În mod sumar, datele arată că reacțiile adverse spontane ale medicamentului sunt raportate în funcție de producător în majoritatea cazurilor și pot fi atribuite unui anumit medicament. De asemenea, sunt discutate elementele informaționale esențiale pentru monitorizarea substanțelor biologice sau pentru orice medicament, pentru a asigura accesibilitatea informațiilor complete, astfel încât medicamentele administrate de un pacient să poată fi identificate rapid în cazul apariției unui eveniment advers. Se acceptă adăugarea unui singur element de date, numărul lotului, pentru a spori valoarea sistemelor actuale de farmacovigilență. Adoptarea codurilor de bare 2-D în Uniunea Europeană (UE) și a identificatorilor numerici standardizați din SUA răspunde acestei necesități, deoarece include numere de lot. Acești identificatori sunt deja implementați în SUA și UE pentru a îmbunătăți siguranța pacienților, a reduce erorile de medicație, a facilita combaterea falsificării și pentru a permite raportarea evenimentelor adverse. De menționat, că identificatorii electronici vor ameliora problemele de raportare a siguranței biosimilarelor [10, 21, 37].

Începând cu 2014, a luat în considerație opțiunile de politică pentru a promova atribuirea exactă a evenimentelor adverse a biosimilarelor. Pentru a evalua substanțele biologice din mai multe surse, Centrul pentru Studiul Dezvoltării Medicamentelor de la Universitatea Tufts a realizat o cercetare care a analizat actualul sistem de raportare a evenimentelor adverse ale FDA, pentru rapoartele legate de insulină și de produsele cu hormoni de creștere. Pentru acest studiu, au fost extrase și analizate toate rapoartele suspecte care au fost primite de FDA pentru hormonul de creștere uman (hGH) și insulina umană între trimestrul IV 2005 și trimestrul III 2013 [1, 3, 29]. Ratele numelor de medicamente „exacte” (adică identificabile) au fost, în general, majorate, cu o incidență mai mare pentru medicamentele hGH decât pentru insulină (92% din rapoartele suspectate de hGH primare comparativ cu 84% din rapoartele suspectate cu insulină primară). Ratele de completare a numărului lotului au fost, în general, scăzute, cu o incidență mai mare pentru medicamentele cu insulină decât pentru medicamentele hGH (37% din rapoartele suspectate de insulină primară comparativ cu 13% din rapoartele suspectate primare cu hGH). Au existat 13,5% din rapoartele de insulină și 7,5% din rapoartele de hGH care nu au putut fi legate de un producător. Astfel, ratele de completare ale datelor FDA privind produsele biologice observate

În acest studiu sunt în concordanță cu cele constatate în studiile anterioare și sugerează că trasabilitatea în rapoartele de evenimente adverse poate fi îmbunătățită prin utilizarea denumirilor comerciale sau a altor identificatori specifici produsului și prin includerea numerelor de lot [1, 32, 34].

Caracterizarea fizico-chimică, testele biologice și studiile pe animale nu prezic complet eficacitatea și siguranța proteinelor terapeutice [6, 17, 27]. Studiile clinice vor fi întotdeauna necesare pentru a obține autorizația de introducere pe piață a produselor biologice fără brevet. Similar medicamentelor tradiționale cu greutate moleculară mică, biofarmaceuticele sunt capabile să producă efecte adverse, dacă doza acestor compuși depășește anumite concentrații și/sau dacă durata de expunere a acestor compuși la doze subtoxice este prelungită. În plus, un dezavantaj major al produselor biofarmaceutice este riscul formării de anticorpi [17, 29, 31]. Imunogenitatea este considerată a fi principala problemă a administrării proteinelor terapeutice. S-a constatat aplazia eritocitară pură (PRCA), o formă severă de anemie asociată la utilizarea eritropoietinei-alfa, fapt ce evidențiază atât imprevizibilitatea, cât și consecințele severe ale imunogenității. O abordare bazată pe risc poate fi utilizată pentru a evalua inducerea potențială a anticorpilor de către biosimilare care nu sunt brevetate [8, 17, 27].

După administrarea biofarmaceuticelor în corpul uman, formarea de anticorpi antidrog (ADA) sau anticorpi neutralizanți și alte efecte generale ale sistemului imunitar (inclusiv: alergii, anafilaxie sau boală serică) sunt nefaste, influențând eficacitatea terapeutică și siguranța pacientului. De exemplu, anticorpul neutralizant indus de medicamente împotriva eritropoietinei (EPO) determină aplazie pură de celule roșii, în timp ce anticorpul anti-factor VIII dobândit indus de medicament agravează patologia asociată cu hemofilia [3, 29, 31]. Deoarece majoritatea preparatelor biofarmaceutice sunt într-o oarecare măsură imunogene, agențiile de reglementare insistă la o potențială formare de ADA în timpul procesului de dezvoltare a medicamentului în sine. Această revizuire cuprinde preocupările clinice ale imunogenității produse la niveluri celulare de hormonul de creștere, interferon-alfa, EPO, factorul VIII și factorul IX după administrarea lor parenterală în corpul uman. Preocupările clinice legate de imunogenitatea produsă de versiunile biosimilare ale acestor medicamente sunt, de asemenea, prezentate ori de câte ori este posibil [14, 30, 33].

## Discuții

Produsele biologice, atât biosimilare, cât și produsele lor de referință corespunzătoare, sunt molecule complexe produse de biotehnologie în sistemele vii. Dezvoltarea produselor biologice implică mai multe niveluri în procesele de fabricație complicate, controlate cu strictețe, combinate cu evaluări preclinice structurale, funcționale și biologice, precum și eficacitatea și siguranța clinică, inclusiv imunogenitatea. În plus, pentru a asigura un grad ridicat de similitudine, un biosimilar trebuie să fie supus unui test de comparabilitate la fiecare etapă a dezvoltării sale, așa cum este solicitat de agențiile de reglementare, pentru a demonstra că diferențele potențiale față de produsul de referință nu sunt semnificative clinic în ceea ce privește calitatea, siguranța și eficacitatea (EMA) sau siguranța, puritatea și potența (FDA). La baza procesului de dezvoltare a biosimilarului stă stabilirea unui grad ridicat de similitudine structurală cu produsul său de referință. Trebuie folosite tehnologii de ultimă oră pentru a demonstra un grad ridicat de similitudine structurală și funcțională. În cele din urmă, farmacocinetica și farmacodinamica clinică, precum și eficacitatea clinică și similitudinea de siguranță trebuie să fie confirmate între biosimilar și produsul de referință.

Analiza aprobării biosimilarelor în Europa descrie un scenariu complex și eterogen. Cerința de a dovedi similitudinea în ceea ce privește eficacitatea și siguranța clinică oferă o demonstrație solidă a rezultatelor clinice comparabile, dar impune o povară pe producătorii de biosimilare și poate întârzia introducerea medicamentelor pe piața farmaceutică. Dezvoltarea, acordarea de licențe și monitorizarea biosimilarelor necesită noi strategii pentru a accelera accesul la aceste medicamente, reducând în același timp incertitudinile cu privire la utilizarea lor în practica medicală.

## Concluzii

Impactul financiar al concurenței medicamentelor generice poate fi dramatic, dar diferențele semnificative în procesele de reglementare și dezvoltare între generice și biosimilare limitează astfel de comparații și, probabil, prezintă provocări semnificative pentru aprobarea și adoptarea biosimilarelor pe piața farmaceutică. Cu toate acestea, un mediu de îngrijire bazat pe valoare și potențialul lor de reducere a costurilor fac din biosimilari o opțiune atractivă pentru totalitatea mijloacelor terapeutice. Dezvoltarea în Republica Moldova a ramurii de producere a biosimilarelor, printre care și hormonul de creștere biosimilar, va fi o opțiune atractivă și farmacoeconomic avantajoasă pentru arsenalul terapeutic.

## Bibliografie

1. Allocati E., Bertele V., Gerardi C., Garattini S. Clinical evidence supporting the marketing authorization of biosimilars in Europe. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 76(4), 557-566.
2. Al-Sabbagh A., Olech E., McClellan J., Kirchoff C. Development of biosimilars. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 45(5 Suppl), 11-18.
3. Bonovas S., Peyrin-Biroulet L., Danese S. Clinical development of biologicals and biosimilars - safety concerns. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10(6), 567-569.
4. Bui L., Hurst S., Finch G., Ingram B., Jacobs I., Kirchoff C. Key considerations in the preclinical development of biosimilars. *Drug Discov Today*, 2015, nr. 20, 3-15.
5. Cauchy M., Hefford M. Excipient exchange in the comparison of preparations of the same biologic made by different manufacturing processes: an exploratory study with recombinant human growth hormone (rhGH). *Biologicals*, 2010, 38(6), 637-643.
6. Covic A., Kuhlmann M. Biosimilars: recent developments. *Int Urol Nephrol*, 2007, 39(1), 261-266.
7. Höybye C., Beck-Peccoz P., Murray R., Simsek S., Stalla G. Safety and effectiveness of replacement with biosimilar growth hormone in adults with growth hormone deficiency: results from an international, post-marketing surveillance study. *Pituitary*, 2021, 24(4), 622-629.
8. Ishii-Watabe A., Kuwabara T. Biosimilarity assessment of biosimilar therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2019, 34(1), 64-70.
9. Lavakumar R., Alyson P., Bojan D. Connectivity maps for biosimilar drug discovery in venoms: the case of Gila monster venom and the anti-diabetes drug Byetta. *Toxicon*, 2013, nr. 69, 160-167.
10. Li E., Abbas R., Jacobs I., Yin D. Considerations in the early development of biosimilar products. *Drug Discov Today*, 2015, nr. 20, Suppl 2, 1-9.
11. López-Siguero J., Pfäffle R., Chanson P., Szałecki M. Ten years' clinical experience with biosimilar human growth hormone: a review of efficacy data. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 16, 1489-1495.
12. Martin W. Therapy with recombinant growth hormone. *MMW Fortschr Med*, 2007, 149(23), 41-43.
13. Meena S. Clinical development of biosimilars: an evolving landscape. *Bioanalysis*, 2013, 5(5), 575-586.
14. Mysler E. Biosimilars: clinical interpretation and implications for drug development. *Curr Rheumatol Rep*, 2015, 17(2) p. 8.
15. Nabhan Ch., Mato A., Feinber B. Biosimilars in Oncology in the United States: A Review. *JAMA Oncol*, 2018, 4(2), 241-247.
16. Oliveira Ascef B., Freitas Lopes A., Coelho De Soárez P. Health technology assessment of biosimilars worldwide: a scoping review. *Health Res Policy Syst*, 2020, vol. 26, nr. 18(1), p. 95.
17. Oza B., Radhakrishna S., Pipalava P., Jose V. Pharmacovigilance of biosimilars - Why is it different from generics and innovator biologics? *J Postgrad Med*, 2019, 65(4), 227-232.
18. Pavlovic M., Girardin E., Kapetanovic L., Ho K. Similar biological medicinal products containing recombinant human growth hormone: European regulation. *Horm Res*, 2008, 69(1), 14-21.
19. Pekka K., Leon Van A., Elena W., Thijs G. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs*, 2017, 31(2), 83-91.
20. Perpoil A., Grimandi G., Birklé S., Simonet J., Chiffoleau A. Public Health Impact of Using Biosimilars, Is Automated Follow up Relevant? *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 18(1), p. 186.
21. Pfäffle R., Bidlingmaier M., Kreitschmann-Andermahr I., Land C. Safety and Effectiveness of Omnitrope®, a Biosimilar Recombinant Human Growth Hormone: More Than 10 Years' Experience from the PATRO Children Study. *Horm Res Paediatr*, 2020, 93(3), 154-163.
22. Rais I. When two do the same, it is not the same. Requirements for development and quality of biosimilars. *Pharm Unserer Zeit*, 2012, 41(6), 453-460.
23. Romer T., Peter F., Saenger P., Starzyk J., Koehler B., Korman E., Walczak M. Efficacy and safety of a new ready-to-use recombinant human growth hormone solution. *J Endocrinol Invest*, 2007, 30(7), 578-89.
24. Saenger P. Biosimilar growth hormone. *Indian J Pediatr*. 2012, 79(1), 92-98.
25. Saenger P. Current status of biosimilar growth hormone. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2009, 370-379.
26. Saenger P. Ten years of biosimilar recombinant human growth hormone in Europe. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11, 1505-1507.
27. Schellekens H. When biotech proteins go off-patent. *Trends Biotechnol*, 2004, 22(8), 406-410.
28. Schiestl M., Zabransky M., Sörgel F. Ten years of biosimilars in Europe: development and evolution of the regulatory pathways. *Drug Des Devel Ther*, 2017, nr. 11, 1509-1515.
29. Shashank R. Biosimilar peptides: need for pharmacovigilance. *J Assoc Physicians India*, 2018, 44-47.
30. Soldatov A., Avdeeva J., Kryuchkov N., Skosyeva E. Safety concerns of biosimilar hormone products. *Curr Med Res Opin*, 2019, 35(6), 1003-1009.
31. Sreedhar S., Hillel P., Gillian R. Pharmacovigilance of Biologics in a Multisource Environment. *J Manag Care Spec Pharm*, 2017, 23(12), 1249-1254.
32. Stergiopoulos S., Brown A., Grampp G., Thomas F. Identifying and Quantifying the Accuracy of Product Name Attribution of US-Sourced Adverse Event Reports in MedWatch of Somatotropins and Insulins. *Ther Innov Regul Sci*, 2015, 49(5), 706-716.
33. Tamilvanan S., Livingston N., Biswanath S. Clinical concerns of immunogenicity produced at cellular levels by biopharmaceuticals following their parenteral administration into human body. *J Drug Target*, 2010, 18(7), 489-498.
34. Toffoletto O., Afiune J., Thiemann J., Khandave S. Comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation between a new biosimilar and reference recombinant human growth hormone. *Growth Horm IGF Res*, 2016, nr. 30-31, 31-36.
35. Zelenetz A., Becker P. The Role of Biosimilars. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14(5 Suppl), 626-629.
36. Webster Ch., Wong A., Woollett G. An Efficient Development Paradigm for Biosimilars. *BioDrugs*, 2019, 33(6), 603-611.
37. Wolff-Holz E., Tiitso K., Vleminckx C., Weise M. Evolution of the EU Biosimilar Framework: Past and Future. *BioDrugs*, 2019, 33(6), 621-634.

**Corina Scutari**, dr. șt. med.,  
 conferențiar universitar,  
 șef Catedra de Farmacologie și Farmacie Clinică  
 tel: +373 68687788,  
 e-mail: [corina.scutari@usmf.md](mailto:corina.scutari@usmf.md)