

Биосимиляр аналога инсулина гларгин: доказанная безопасность, эффективность, взаимозаменяемость

С.В. Булгакова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>, osteoporosis63@gmail.com

Е.Н. Саверская², <https://orcid.org/0000-0003-2954-8996>, l.saverskaya@mail.ru

Л.А. Шаронова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>, l.a.sharonova@samsmu.ru

Ю.А. Долгих¹, <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>, yu.a.dolgikh@samsmu.ru

О.В. Косарева¹, <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>, o.v.kosareva@samsmu.ru

¹ Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

² Медицинский институт непрерывного образования Российского биотехнологического университета (РОСБИОТЕХ); 125080, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

Резюме

Сахарный диабет (СД) является глобальной медико-социальной проблемой, его распространенность неуклонно растет во всем мире. Значимость СД обусловлена ранней инвалидизацией и высокой летальностью, в первую очередь от макро- и микрососудистых осложнений СД. В этой связи важнейшим аспектом является адекватная терапия СД, ее своевременная интенсификация с целью достижения оптимального индивидуального уровня гликемического контроля. При наличии СД 1-го типа всем пациентам показана инсулинотерапия препаратами короткого и длительного действия. При СД 2-го типа в случае невозможности адекватного контроля гликемии таблетированными препаратами также необходимо добавление базального инсулина. Терапия СД требует значительных затрат здравоохранения как в нашей стране, так и во всем мире. Проблему снижения стоимости лекарственной терапии во всех странах мира в настоящее время решают допуском на рынок биоподобных лекарственных препаратов (биосимиляров). Биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биосимиляр, биоаналог) – это биологический препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения. Интерес для воспроизведения представляет препарат Инсулин гларгин как один из часто используемых в клинической практике. В настоящее время зарегистрирован биосимиляр инсулина гларгин отечественного производства с доказанной био- и терапевтической эквивалентностью, иммунной безопасностью, хорошей переносимостью, признанный взаимозаменяемым с оригинальным инсулином гларгин. Показания и противопоказания к применению могут быть экстраполированы на данный препарат без опасений в снижении эффективности и развития нежелательных явлений.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин, биоаналог, биосимиляр инсулина гларгин, биоэквивалентность

Для цитирования: Булгакова С.В., Саверская Е.Н., Шаронова Л.А., Долгих Ю.А., Косарева О.В. Биосимиляр аналога инсулина гларгин: доказанная безопасность, эффективность, взаимозаменяемость. *Медицинский совет.* 2022;16(23):207–214. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-207-214>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biosimilar of analogue of insulin glargine: proven safety, effectiveness, interchangeability

Svetlana V. Bulgakova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>, osteoporosis63@gmail.com

Elena N. Saverskaya², <https://orcid.org/0000-0003-2954-8996>, l.saverskaya@mail.ru

Lyudmila A. Sharonova¹, <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>, l.a.sharonova@samsmu.ru

Yulia A. Dolgikh¹, <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>, yu.a.dolgikh@samsmu.ru

Olga V. Kosareva¹, <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>, o.v.kosareva@samsmu.ru

¹ Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

² Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a global medical and social problem, its prevalence is steadily increasing throughout the world. The significance of DM is due to early disability and high mortality, primarily from macro- and microvascular complications of diabetes mellitus. Adequate therapy and its timely intensification in order to achieve an optimal individual level of glycemic control is an important aspect in this regard. Insulin therapy is indicated for all patients with type 1 diabetes mellitus. In type 2 diabetes the appointment of basal insulin is necessary if it is impossible to adequately control glycemia with oral drugs. Treatment of diabetes all over the world and in our country requires significant healthcare costs. The problem of reducing the cost of drug therapy in all countries of the world is currently being solved by the admission to the market of biosimilar drugs (biosimilars). A biosimilar (biosimilar) medicinal product (biosimilar, biosimilar) is a biological product similar in terms of quality, efficacy and safety to a reference biological medicinal product in the same dosage form and having an identical route of administration.

Insulin glargine is one of the commonly used drugs in clinical practice and is of interest for reproduction. Biosimilar currently registered. This is a biosimilar of domestic production of insulin glargine with proven bio- and therapeutic equivalence, immune safety, good tolerance, recognized as interchangeable with the original insulin glargine. Indications and contraindications for use can be extrapolated to biosimilar without fear of reducing efficacy and the development of adverse events.

Keywords: diabetes mellitus, insulin, biosimilar, biosimilar of insulin glargine, bioequivalence

For citation: Bulgakova S.V., Saverskaya E.N., Sharonova L.A., Dolgikh Yu.A., Kosareva O.V. Biosimilar of analogue of insulin glargin: proven safety, effectiveness interchangeability. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(23):207–214. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-207-214>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является глобальной медико-социальной проблемой, его распространенность неуклонно растет во всем мире. По данным регистра СД, на 01.07.2022 в Российской Федерации (РФ) зарегистрировано более 4,5 млн человек с СД 2-го типа (СД2) и почти 275 тыс. пациентов с СД 1-го типа (СД1)¹. Значимость СД обусловлена ранней инвалидизацией и высокой летальностью, в первую очередь от макро- и микрососудистых осложнений СД [1–3].

В этой связи важнейшим аспектом является адекватная терапия СД, ее своевременная интенсификация с целью достижения оптимального индивидуального уровня гликемического контроля. Несомненно, что применение инсулинотерапии в первую очередь ассоциируется с СД1, однако и при СД2 при невозможности адекватного контроля гликемии таблетированными препаратами зачастую необходимо добавление к пероральной гипогликемической терапии базального инсулина. Истощение собственной секреции инсулина при большой длительности этого типа СД обуславливает назначение интенсивной схемы инсулинотерапии, как при лечении СД1. При этом клиническая инерция в инициации инсулинотерапии у пациентов с СД2, в титрации дозы инсулина у пациентов с любым типом СД оказывает существенное влияние на эффективность достижения целей гликемического контроля в условиях реальной клинической практики [4].

СД является значимой экономической проблемой, неуклонно растет экономическое бремя СД как в странах с высоким, так и низким уровнем дохода. Так, затраты на СД во всем мире на 2015 г. составили 1,31 трлн долл. США, или 1,8% от мирового валового внутреннего продукта (ВВП) [5–7].

По данным Дедова И.И. и соавт. в 2016 г. экономическое бремя СД для РФ составляло в среднем за год на пациента: с СД1 – 81,1 тыс. руб., а на пациента с СД2 – 70,8 тыс. руб. Структура медицинских затрат зависит от типа СД – при СД1 основную часть составляют затраты, обусловленные лечением СД, а при СД2 в равной мере медицинские затраты связаны с лечением СД и его осложнений. Затраты на медикаменты при СД1 составляют 69% медицинских затрат, а затраты на госпитализации – 22%. Ведущими прогностическими факторами роста медицинских затрат при СД является число госпитализаций, наличие у пациента осложнений и использование инсулинотерапии [8].

Основной принцип инсулинотерапии при СД1 – имитация физиологического профиля секреции инсулина у здоровых лиц, которой идеально соответствует интенсифицированная базис-болюсная инсулинотерапия. С появлением аналоговых инсулинов возможности и безопасность инсулинотерапии расширились. Базальные аналоги инсулинов имеют более низкий риск гипогликемии, однократное введение повышает удовлетворенность пациентов терапией. Аналоги инсулина ультракороткого действия позволяют иметь более гибкий режим и рацион питания, что способствует удовлетворенности пациента и более эффективному контролю гликемии. Основным препятствием для их широкого применения является более высокая стоимость [9].

Проблему снижения стоимости лекарственной терапии во всех странах мира в настоящее время решают допуском на рынок биоподобных лекарственных препаратов (биосимиляров) [10, 11]. Так, внедрение биосимиляров инсулина гларгина в первичной медико-санитарной помощи в Великобритании позволило сэкономить 900 тыс. фунтов стерлингов в период с октября 2015 г. по декабрь 2018 г. [12].

Развитие биосимиляров и внедрение их в клиническую практику является важным направлением деятельности национальных систем здравоохранения, позволяющих улучшить доступ пациентов к высокоэффективному лечению [13, 14].

Согласно Положениям о биосимилярах² *биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биосимильар, биоаналог)* – это биологический препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения³.

В настоящее время в Международных и Национальных законодательных документах в области исследования, регистрации и обращения лекарственных средств (ЛС)⁴ определены основные термины, касающиеся биоподоб-

² Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»» № 475-ФЗ от 27.12.2019. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201912280038?index=0&rangeSize=1>.

³ Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» №61-ФЗ от 12.04.2010 с дополнениями от 27.12.2019 г. «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств"» № 475-ФЗ. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/.

⁴ European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (Rev.1). Available at: guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf - Yandex.Documents; Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза Решение Совета ЕЭК от 03 ноября 2016 г. № 89. Режим доступа: <https://www.alt.ru/tamdoc/16sr0089/>; European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (Rev.1). Available at: guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf - Yandex.Documents.

¹ Федеральный регистр больных сахарным диабетом. Режим доступа: <http://sd.diaregistry.ru/>.

ных препаратов, а также требования к методам и срокам оценки их биоэквивалентности, иммуногенности, эффективности и безопасности [15].

Биологические лекарственные препараты (ЛП) представляют собой нестабильные высокомолекулярные вещества сложной структуры, которые производятся с использованием живых организмов и технологий рекомбинантной ДНК. Поэтому биоподобный ЛП не может являться абсолютной копией своего оригинала. Биосимиляр (биоаналог) обладает высокой степенью сходства с оригинальным (референтным) препаратом, но имеет ряд допустимых отличий, поскольку производится живым организмом. При этом биоаналог не должен иметь клинически значимых отличий с оригинальным биологическим ЛП по эффективности, безопасности и степени чистоты. Естественная вариабельность присуща любым биологическим ЛП и биоаналогам, однако высокие технологии производства и контроля качества⁵ таких лекарств способствуют снижению рисков влияния вариабельности на эффективность и безопасность [15].

При этом биосимиляры следует отличать от дженериков. Дженерики получают с помощью химического синтеза – это относительно простой способ производства. Дженерик – это воспроизведенная копия препарата. Она должна содержать активное вещество с той же молекулярной структурой и физико-химическими, фармакокинетическими свойствами, иметь такую же активность, лекарственную форму и путь введения, что и оригинальный препарат. Чтобы считать дженерик идентичным оригинальному препарату не требуется дополнительных клинических испытаний, достаточно доказательства биоэквивалентности⁶. В связи с этим для дженериков предусмотрена сокращенная процедура регистрации.

В случае с биосимилярами дело обстоит сложнее. С целью регистрации биоаналога в регуляторные органы необходимо предоставить данные физико-химических и биологических характеристик, результаты исследований фармакокинетики (ФК) / фармакодинамики (ФД) и III фазы по оценке эффективности и безопасности. Исследования II фазы для биосимиляров не проводятся, поскольку диапазон доз определяется для оригинального ЛП [15].

ИССЛЕДОВАНИЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ БИОСИМИЛЯРОВ

Биоэквивалентность биосимиляра – достижение сопоставимых показателей скорости всасывания, степени поступления к месту действия и скорости выведения одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ при применении ЛП, имеющих одно международное непатентованное наименование (МНН), в эквивалентных дозировках и при одинаковом способе введения⁷.

Доказательство биоэквивалентности биосимиляра и референтного препарата является крайне важным для определения дальнейшей судьбы воспроизводимого биологического средства. При доказанной биоэквивалентности все показания, противопоказания, нежелательные реакции, в том числе у особых групп пациентов (пожилых, детей, беременных, с недостаточностью функции почек, печени и т. д.) экстраполируются на биосимиляр из инструкции по медицинскому применению референтного препарата⁸.

Согласно правилам проведения исследований биосимиляров инсулинов, как биологических ЛС, на доклиническом этапе проводят оценку физико-химических характеристик молекулы, включающих аминокислотную последовательность, размер, заряд, изоэлектрическую точку и гидрофобность, посттрансляционные модификации, данные о конформации макромолекул, степень контаминации и виды контаминантов. А также связь с инсулиновым рецептором и рецептором инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), оценивая таким образом метаболическую активность биосимиляра в сравнении с оригинальным препаратом⁹.

Клинический этап исследования посвящен доказательствам терапевтической эквивалентности биосимиляра и референтного (оригинального) препарата. Наиболее чувствительным методом является двойное слепое перекрестное с отмывочной фазой гиперинсулиновое эугликемическое клэмп-исследование (ГЭК) при однократном подкожном введении биоаналогичного (биоподобного) и оригинального (референтного) инсулина. Во время исследования изучаются профили «время – концентрация» и «время – действие», что отражает ФК и ФД препарата¹⁰.

Субъекту исследования производится подкожное введение исследуемого инсулина, после чего осуществляется внутривенное введение 20%-го раствора глюкозы для компенсации гипогликемического эффекта инсулина. В ходе исследования с определенной частотой (обычно каждые 1–5 мин.) измеряют концентрацию глюкозы в венозной крови и корректируют скорость инфузии глюкозы (СИГ; GIR – glucose infusion rate) для удержания уровня глюкозы в крови на постоянном, заранее определенном для конкретного протокола уровне. Параллельно с этим с определенной частотой производится отбор образцов венозной крови для определения концентрации исследуемого инсулина. Таким образом, в результате исследования получают фармакокинетические (концентрация – время) и фармакодинамические (СИГ – время) кривые, которые используют для оценки ФД- и ФК-свойств исследуемого инсулина¹¹. Как правило, во время этого исследования проводится оценка иммуногенности биосимиляра в сравнении

⁸ European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (Rev.1). Available at: [guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf) - Yandex.Documents.

⁹ Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза Решение Совета ЕЭК от 03 ноября 2016 г. № 89. Режим доступа: <https://www.alt.ru/tamdoc/16sr0089/>.

¹⁰ European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (Rev.1). Available at: [guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf) - Yandex.Documents; Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза Решение Совета ЕЭК от 03 ноября 2016 г. № 89. Режим доступа: <https://www.alt.ru/tamdoc/16sr0089/>.

¹¹ Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза Решение Совета ЕЭК от 03 ноября 2016 г. № 89. Режим доступа: <https://www.alt.ru/tamdoc/16sr0089/>.

⁵ European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (Rev.1). Available at: [guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf) - Yandex.Documents.

⁶ Facts about generic drugs. U.S. Food and Drug Administration, 2012. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resourcesforconsumers/buyingusingmedicinesafely/understandinggenericdrugs/ucm167991.htm>.

⁷ European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (Rev.1). Available at: [guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf) - Yandex.Documents.

с оригинальным препаратом путем определения специфических антител.

Третья фаза исследования посвящена оценке клинической эффективности и безопасности биоподобного инсулина в сравнении с оригинальным препаратом путем проведения рандомизированного многоцентрового клинического исследования длительностью от 26 до 52 нед. с дизайном «non-inferiority», с оценкой количества гипогликемий, доз инсулина, нежелательных явлений (НЯ) при достижении одинаковых целей гликемического контроля. Также оцениваются исходная концентрация и динамика нарастания антиинсулиновых антител (АИА).

Однако доказательство биоэквивалентности не означает, что препарат является взаимозаменяемым. Биоэквивалентность и взаимозаменяемость – не тождественные понятия. Доказательство биоэквивалентности уже существующему оригинальному препарату является «пропуском» для одобрения биосимиляра к клиническому применению¹².

В клиническом аспекте взаимозаменяемость означает, что замена оригинального препарата на биосимиляр не приведет к ухудшению результатов лечения, а все клинические эффекты оригинального препарата будут воспроизведены биоподобным препаратом. Это позволяет с меньшими финансовыми потерями достигать клинических эффектов, сопоставимых с эффектами референтного (оригинального) препарата.

Взаимозаменяемость ЛП определяют регуляторные органы. Так, например, FDA (2019) выпустило руководство по взаимозаменяемости биоаналогов и оригинальных биологических ЛП. Взаимозаменяемость предусматривает возможность замены биологического ЛП без непосредственного участия врача. В руководстве говорится о том, что, если биоаналог у каждого пациента будет приводить

к такому же клиническому результату, что и референтный ЛП, его можно считать взаимозаменяемым¹³. В РФ взаимозаменяемость определяется Министерством здравоохранения РФ на основе заключения комиссии экспертов по проведению экспертизы ЛС о взаимозаменяемости с последующим размещением в специальном перечне Государственного реестра ЛС¹⁴.

Все требования национальных и международных регуляторных органов направлены на соблюдение принципов безопасности и эффективности биоподобных препаратов.

ИНСУЛИН ГЛАРГИН И ЕГО БИОСИМИЛЯРЫ

Безусловно, наибольший интерес для воспроизведения представляют препараты, наиболее востребованные в мировой клинической практике, к таковым ЛП относится инсулин гларгин.

Инсулин гларгин – аналог человеческого инсулина длительного действия, однократное введение которого обеспечивает базальный контроль гликемии в течение суток. В молекуле инсулина гларгин С-концевой конец В-цепи удлиннен двумя остатками аргинина и заменой аспарагина А21 глицином (рис. 1).

Это увеличивает положительный заряд молекулы и повышает изоэлектрическую точку инсулина с pH 5,4 до нейтральной. В результате инсулин гларгин менее растворим при физиологическом pH и образует преципитаты в месте подкожной инъекции, обеспечивая длительную задержку всасывания и увеличенную продолжительность действия до 24 ч, со значительно сниженной пиковой концентрацией в плазме по сравнению с обычными препаратами длительного действия [16].

Беспиковый предсказуемый профиль его действия позволяет максимально имитировать физиологическую

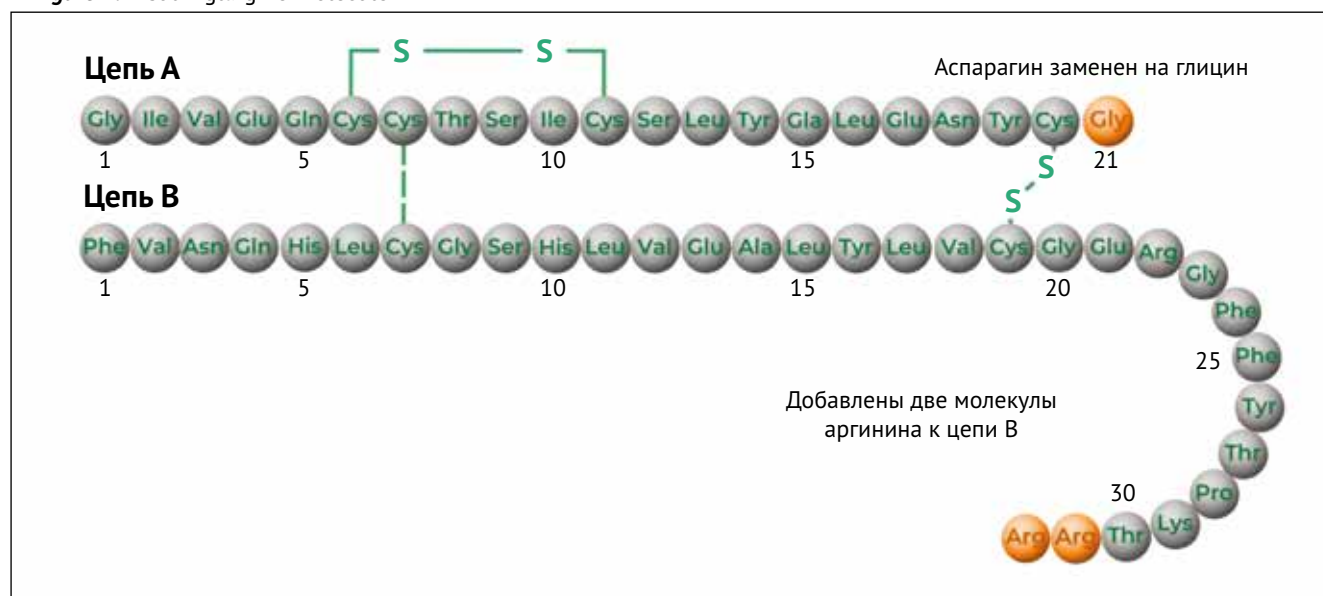
¹² О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения. Постановление Правительства Российской Федерации от 5 сентября 2020 года № 1360. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74514808>.

¹³ <https://www.fda.gov/media/124907/download>.

¹⁴ О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения. Постановление Правительства Российской Федерации от 5 сентября 2020 года № 1360. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74514808>.

● **Рисунок 1.** Молекула инсулина гларгин

● **Figure 1.** Insulin glargine molecule



базальную секрецию инсулина¹⁵, что значительно снижает риск гипогликемий и вариабельность концентраций глюкозы в течение суток, по сравнению с базальным инсулином НПХ, позволяя достичь лучшего гликемического контроля.

Метаанализ 9 рандомизированных многоцентровых клинических исследований, проведенных в разные годы в разных странах, по сравнению инсулина гларгин с инсулином НПХ у пациентов с СД2 в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) (метформин и/или препараты сульфонилочевин) или прандиальным инсулином в базисно-болюсном режиме, выявил лучшую способность достижения целевых значений HbA1c < 7% с меньшим количеством ночных гипогликемий (RR = 1,32; 1,09, 1,59), а также риск тяжелых гипогликемий на инсулине гларгин (RR = 0,22; 0,05, 1,02) [17].

В сравнении с другими базальными аналогами длительного и сверхдлительного действия, инсулин гларгин оказался сопоставимым как в отношении эффективности, так и безопасности [18]. Эффективность и безопасность инсулина гларгин доказаны в 2 977 исследованиях и освещены в 7 систематических обзорах, представленных в Кокрановской библиотеке¹⁶.

Инсулин гларгин впервые появился на мировом рынке в 2000 г., став наиболее широко используемым базальным инсулиновым аналогом в мире [19]. В РФ инсулин гларгин был зарегистрирован в марте 2003 г. Патент на производство оригинального инсулина гларгин истек в Европе и США в 2014 г. Вслед за этим ряд компаний выпустили биосимиляры инсулина гларгин, зарегистрировав их в странах Евросоюза, Австралии, Японии, Великобритании, США, РФ и странах СНГ.

Компания «Элай Лилли», США, выпустила биосимильяр инсулина гларгин Басаглар®, одобренный в Европе и США в 2014 г. Были проведены исследования, подтверждающие биоэквивалентность, эффективность, а также иммунологическую и клиническую безопасность нового биосимиляра. Исследования показали схожесть ФК и ФД, достижение целевых значений гликемии, частоты гипогликемий, сопоставимость доз в сравнении с оригинальным инсулином Лантус® [20, 21].

Биосимильяр инсулина гларгин Semglee®, произведенный компанией «Mylan Pharmaceuticals Inc», США, был одобрен в Европейских странах в 2018 г. Биоэквивалентность нового биосимиляра оригинальному инсулину гларгин была доказана в ходе двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования ФК и ФД с использованием зугликемического клэмпа с участием 114 пациентов с СД1 [22].

Эффективность и безопасность инсулина Semglee® и референтного инсулина гларгин сравнивались в 52-нед. открытом рандомизированном исследовании III фазы у 588 пациентов с СД1. В ходе исследования не было выявлено клинически значимых различий в уровне снижения HbA1c (исследование «non-inferiority»), всех и ноч-

ных гипогликемий, локальных и генерализованных реакций, иммунобезопасности [23, 24].

У пациентов с СД2 на инсулин Semglee®, в сравнении с инсулином Лантус®, в сочетании с ПССП в ходе 24-нед. многоцентрового рандомизированного исследования была выявлена сопоставимая эффективность в виде снижения HbA1c на 0,60 и 0,66% соответственно, отсутствие различий в частоте гипогликемий, в т. ч. ночных, а также НЯ [25].

Вслед за Европейским медицинским агентством (ЕМА) Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило инсулин Semglee® в 2021 г., признав его не только биоподобным и иммунологически безопасным, но и взаимозаменяемым с оригинальным инсулином гларгин¹⁷.

Это означает, что новый биосимильяр имеет одинаковую с референтным препаратом клиническую эффективность, безопасность, в том числе риск гипогликемий, одинаковые показания и противопоказания к назначению, дозы. Это облегчает работу врачей при переводе на биосимильяр с оригинального препарата, не требуя смены дозы и увеличения частоты самоконтроля¹⁸.

После потери эксклюзивности инсулином Лантус® на территории РФ компания «Герофарм» приступила к разработке и полному циклу производства биосимиляра инсулина гларгин – инсулина РинГлар®, соответствующего требованиям GMP и ISO 9001¹⁹.

Согласно международным и российским требованиям, инсулин РинГлар® прошел строгий процесс одобрения, подтверждающий эквивалентность референтному препарату, а также клиническую эффективность и безопасность.

Сравнение ФК и ФД инсулина РинГлар® (ООО «Герофарм», Россия) и оригинального инсулинового аналога гларгин Лантус® («Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия) проводилось в 2 центрах ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ.

Это было двойное слепое перекрестное рандомизированное исследование с участием 42 больных СД1 в возрасте 18–65 лет, выполненное согласно европейским и отечественным требованиям к изучению биоаналогичных (биоподобных) ЛП с определением 80–125% границ эквивалентности.

В ходе ГЭК было доказано, что биосимильяр РинГлар® и оригинальный инсулиновый аналог Лантус® имеют сопоставимые фармакокинетический и фармакодинамический профили. Доверительный интервал для геометрических отношений площади под кривой скорости инфузии глюкозы AUC_{GIR0-t} оригинального препарата и РинГлар® составил 85–116%, что подтверждает высокое подобие инсулина РинГлар® оригинальному препарату гларгин (табл., рис. 2).

¹⁷ Generics and biosimilars initiative biosimilars of insulin glargine. Available at: <https://www.gabionline.net/biosimilars/general/Biosimilars-of-insulin-glargine>.

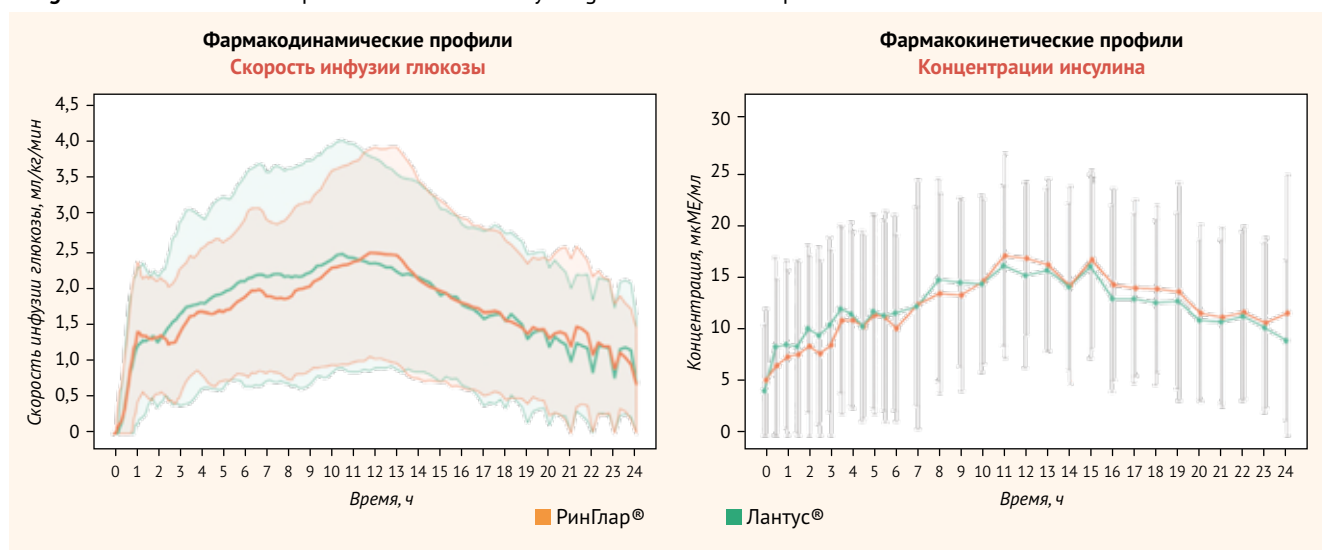
¹⁸ FDA NEWS RELEASE. FDA Approves First Interchangeable Biosimilar Insulin Product for Treatment of Diabetes Availability of Insulin Products Will Help Increase Access and Potentially Lower the Cost of Insulin for People with Diabetes For Immediate Release: July 28, 2021. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-interchangeable-biosimilar-insulin-product-treatment-diabetes>.

¹⁹ Опыт ГЕРОФАРМ в области разработки биотехнологических препаратов востребован на международном уровне. Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=85083>.

¹⁵ О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения. Постановление Правительства Российской Федерации от 5 сентября 2020 года № 1360. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74514808/>.

¹⁶ Cochrane library [cited: August 14, 2022]. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/search>.

- **Рисунок 2.** Фармакокинетические параметры исследуемых препаратов. Результаты оценки эквивалентности
 ● **Figure 2.** Pharmacokinetic parameters of the study drugs. Results of the equivalence assessment



- **Таблица.** Нежелательные явления, зарегистрированные в ходе исследования биосимиляра инсулина гларгин и референсного препарата

● **Table.** Adverse events observed in the study of insulin glargine biosimilar and reference drug

РинГлар® (n = 42)			Лантус® (n = 42)			p-value
Количество субъектов, n (%)	Количество случаев		Количество субъектов, n (%)	Количество случаев		
11 (26,19)	Легкая	12	9 (21,43)	Легкая	10	1,000*
	Средняя	0		Средняя	0	
	Тяжелая	0		Тяжелая	0	
	Всего	12		Всего	10	

Примечание. * – Точный критерий Фишера

Также в ходе исследования осуществлялся мониторинг НЯ. В группе биосимиляра и в группе оригинального препарата было зарегистрировано 12 и 10 НЯ соответственно. Все НЯ имели легкое течение и только по 2 случая НЯ в каждой группе, по мнению врачей-исследователей, имели определенную связь с введением исследуемых препаратов (табл.) [26].

Таким образом, на основании проведенного двойного слепого рандомизированного сравнительного перекрестного исследования ФК и ФД с использованием метода ГЭК у пациентов с СД1 препараты инсулина РинГлар® и Лантус® являются эквивалентными. Сопоставимость данных препаратов также подтверждена на основе полученных данных безопасности.

Следующим этапом изучения биосимилярности инсулина РинГлар® по сравнению с референтным препаратом Лантус® было исследование III фазы, рандомизированное многоцентровое в параллельных группах, активно контролируемое, открытое 26-нед. с участием 180 пациентов с СД1 в возрасте 18–65 лет. Инсулин РинГлар® и инсулин Лантус® вводились 1 раз в день с помощью предварительно заполненной ручки, титрация инсулинов проводилась в течение первых 4 нед. [27].

Главной конечной точкой была оценка иммуногенности как основного критерия безопасности. С этой целью через 26 нед. исследования оценивали динамику концентрации АИА с помощью иммунореактивного метода. Тест оценивался положительным, если концентрация увеличилась более чем на 30% от исходного при исходной концентрации АИА более 10 ИЕД/л.

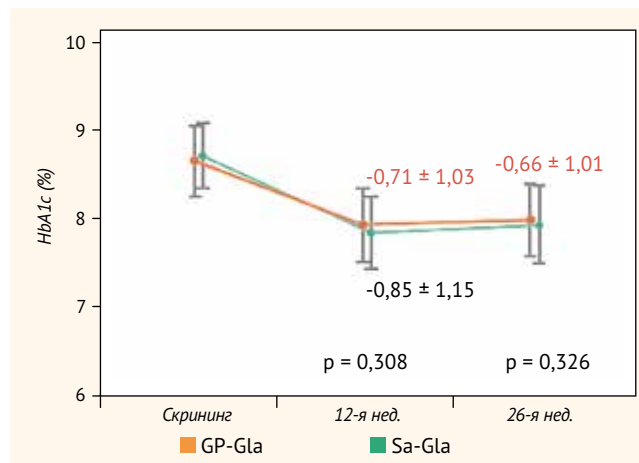
Вторичной конечной точкой была оценка эффективности, которая включала динамику HbA1c на 12-й и 26-й нед., соотношение пациентов, достигших целевых значений HbA1c, установленных индивидуально, согласно клиническим рекомендациям, в конце исследования. Оценивались динамика глюкозы плазмы натощак (ГПН), уровень гликемии в течение суток при самоконтроле, динамика массы тела, дозы инсулина исходно и в конце исследования, а также оценка удовлетворенностью лечением с помощью стандартных опросников (DTSQs, DTSQc). В ходе исследования проводился мониторинг НЯ, таких как гипогликемии, кетоацидоз, общие аллергические реакции и реакции в области инъекций.

Результаты исследования показали, что нейтрализующие АИА были обнаружены у 17 пациентов в группе инсулина РинГлар® и у 15 пациентов в группе пациентов, получающих инсулин Лантус® ($p = 1,000$). Средняя концентрация АИА к концу исследования составила $4,32 \pm 7,12$ ИЕД/л в группе инсулина РинГлар® и $5,33 \pm 12,11$ ИЕД/л без достоверной динамики по сравнению с исходными результатами.

Снижение HbA1c в группе РинГлар® составило -0,66%, в группе оригинального инсулина гларгина -0,77%, разница была недостоверной ($p = 0,326$) (рис. 3).

Дозы инсулинов, ГПН, результаты гликемического профиля и динамика массы тела были одинаковы в группах биосимиляра и оригинального гларгина. На фоне терапии произошло увеличение удовлетворенностью пациентов лечением без разницы в группах по всем пунктам опросников. НЯ были зарегистрированы у 26,19% пациентов в группе РинГлар®, у 21,43% в группе Лантус®, все они были оценены как легкие.

● **Рисунок 3.** Динамика HbA1c в сравниваемых группах инсулинов РинГлар® и Лантус®
 ● **Figure 3.** Changes in HbA1c levels in the comparable groups of RinGlar® and Lantus® insulins



Примечание. GP-Gla – инсулин РинГлар®, Sa-Gla – инсулин Лантус®.

Таким образом, проведенное исследование, соответствующее всем регуляторным требованиям, продемонстрировало высокое подобие инсулина РинГлар® и референтного препарата, а также безопасность и эффективность обоих инсулинов.

Исследование вошло в систематический обзор и метаанализ, посвященный эффективности и иммуногенной безопасности биосимиляров инсулинов в сравнении с оригинальными препаратами. Учеными из медицинского университета и университетского госпиталя г. Тайбэй, Тайвань, было проанализировано 14 рандомизированных клинических исследований длительностью от 24–26 до 52 нед. с участием 6 188 пациентов из разных стран, результаты которых были ранее опубликованы и представлены в медицинских ресурсах PubMed, Cochrane Library, EMBASE и ClinicalTrials.

Метаанализ показал, что современные биосимиляры инсулиновых аналогов и оригинальные инсулиновые аналоги у пациентов с СД имеют одинаковую сахароснижающую эффективность и иммунологическую безопасность. Имея высокую доказательность, метаанализ подтверждает возможность с уверенностью применять биосимиляры инсулиновых аналогов в клинической практике [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несомненно, мировой фармацевтический рынок изменился за последние несколько лет – пандемия коронавируса, утрата патентной защиты на ряд популярных ЛС ожидаемо приведут к росту ценовой конкуренции со стороны биосимиляров [10]. Развитие технологий воспроизводства биологических препаратов наряду с неукоснительным соблюдением международных требований к разработке, производству и одобрению биосимиляров, подтверждающих эквивалентность референтному препарату, а также качество и безопасность воспроизведенного препарата, совершенствование законодательной базы в области оценки безопасности и эффективности биоподобных препаратов позволили создать биосимиляры инсулиновых аналогов с высокой био- и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату.

Таким препаратом является инсулин РинГлар® – биосимилар инсулина гларгин с доказанной био- и терапевтической эквивалентностью, иммунной безопасностью, хорошей переносимостью, признанный взаимозаменяемым с оригинальным инсулином гларгин.

Богатый опыт применения инсулина гларгин, показания и противопоказания к применению могут быть экстраполированы на инсулин РинГлар® без опасений в снижении эффективности и развития нежелательных явлений. MC

Поступила / Received 08.11.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 22.11.2022
 Принята в печать / Accepted 25.11.2022

Список литературы / References

1. Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Вербовая Н.И. Диабетическая макроангиопатия. *Терапевтический архив*. 2019;91(10):139–143. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000109>. Verbovoy A.F., Pashentseva A.V., Verbovaya N.I. Diabetic macroangiopathy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(10):139–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000109>.
2. Avogaro A., Fadini G.P. Microvascular complications in diabetes: A growing concern for cardiologists. *Int J Cardiol*. 2019;(291):29–35. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.02.030>.
3. Crasto W., Patel V., Davies M.J., Khunti K. Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(3):431–455. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.05.005>.
4. Демидов Н.А., Балберова М.А., Анциферов М.Б. Что может повлиять на эффективность базальной инсулинотерапии больных сахарным диабетом 2 типа: анализ результатов реальной клинической практики по данным регистра сахарного диабета. *Фарматека*. 2019;26(14):60–66. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.14.60-66>. Demidov N.A., Balberova M.A., Antsiferov M.B. What can affect the effectiveness of basal insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus: analysis of the results of real clinical practice according to the diabetes register. *Pharmateca*. 2019;26(14):60–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.14.60-66>.
5. Bommer C., Heesemann E., Sagalova V., Manne-Goehler J., Atun R., Bärnighausen T., Vollmer S. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. 2017;5(6):423–430. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30097-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30097-9).
6. Bommer C., Sagalova V., Heesemann E., Manne-Goehler J., Atun R., Bärnighausen T., Davies J., Vollmer S. Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030. *Diabetes Care*. 2018;41(5):963–970. <https://doi.org/10.2337/dc17-1962>.
7. Zhang P., Gregg E. Global economic burden of diabetes and its implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):404–405. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30100-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30100-6).
8. Дедов И.И., Омеляновский В.В., Шестакова М.В., Авксентьева М.В., Игнатьева В.И. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2016;19(1):30–43. <https://doi.org/10.14341/DM7784>. Dedov I.I., Omelyanovskiy V.V., Shestakova M.V., Avksentieva M.V., Ignatieva V.I. Diabetes mellitus as an economic problem in Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(1):30–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM7784>.
9. Аринина Е.Е., Рашид М.А. Экономические преимущества использования аналогов инсулина в базис-болюсном режиме терапии сахарного диабета 1-го типа. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2017;5(1):47–51. Режим доступа: https://pharmacoeconom.com/netcat_files/367/577. Ekonomicheskie_preimushchestva_ispol_zovaniya_analogov_insulina.pdf. Arinina E.E., Rashid M.A. Economical advantages of insulin analogues use in basal-bolus regimen for the therapy of type 1 diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2017;5(1):47–51. (In Russ.) Available at: https://pharmacoeconom.com/netcat_files/367/577. Ekonomicheskie_preimushchestva_ispol_zovaniya_analogov_insulina.pdf.
10. Дрёмова Н.Б., Соломка С.В. Мировой фармацевтический рынок: тренд-дотчинг. Лабораторная и клиническая медицина. *Фармация*.

- 2022;2(1):56–68. <https://doi.org/10.14489/lcmp.2022.01.pp.056-068>.
Dremova N.B., Solomka S.V. World pharmaceutical market: trendwatching. Laboratory and Clinical Medicine. *Pharmacy*. 2022;2(1):56–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.14489/lcmp.2022.01.pp.056-068>.
11. Davies M., Dahl D., Heise T., Kiljanski J., Mathieu C. Introduction of biosimilar insulins in Europe. *Diabet Med*. 2017;34(10):1340–1353. <https://doi.org/10.1111/dme.13400>.
 12. Agirrezabal I., Sánchez-Iriso E., Mandar K., Cabasés J.M. Real-World Budget Impact of the Adoption of Insulin Glargine Biosimilars in Primary Care in England (2015–2018). *Diabetes Care*. 2020;43(8):1767–1773. <https://doi.org/10.2337/dc19-2395>.
 13. Inotai A., Csanadi M., Petrova G., Dimitrova M., Bochenek T., Tesar T. et al. Patient access, unmet medical need, expected benefits, and concerns related to the uporation of biosimilars in Eastern European Countries: a survey of experts. *Biomed Res Int*. 2018;(2018):9597362. <https://doi.org/10.1155/2018/9597362>.
 14. Kawalec P., Stawowczyk E., Tesar T., Skoupa J., Turcu-Stolica A., Dimitrova M. et al. Pricing and reimbursement of biosimilars in Central and Eastern European Countries. *Front Pharmacol*. 2017;8:288. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00288>.
 15. Ghosh S., Bose S., Gowda S., Mukhopadhyay P. Biosimilar insulins – What a clinician needs to know? *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(4):400–406. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_180_19.
 16. Dunn C.J., Plosker G.L., Keating G.M., McKeage K., Scott L.J. Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs*. 2003;63(16):1743–1778. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363160-00007>.
 17. Rys P., Wojciechowski P., Rogoz-Sitek A., Nieszyński G., Lis J., Syta A., Malecki M.T. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2015;52(4):649–662. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0698-4>.
 18. Rezaei S., Taheri A., Taheri S., Kasirzadeh S., Fatemi B., Sorato M.M. Efficacy and safety of insulin detemir versus glargine in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022;15(6):767–777. <https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2078700>.
 19. Hilgenfeld R., Seipke G., Berchtold H., Owens D.R. The Evolution of Insulin Glargine and its Continuing Contribution to Diabetes Care. *Drugs*. 2014;74(8):911–927. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0226-4>.
 20. Linnebjerg H., Lam E.C.Q., Seger M.E., Coutant D., Chua L., Chong C.L. et al. Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2963016 Insulin Glargine and EU- and US-Approved Versions of Lantus Insulin Glargine in Healthy Subjects: Three Randomized Euglycemic Clamp Studies. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2226–2233. <https://doi.org/10.2337/dc14-2623>.
 21. Ilag L.L., Deeg M.A., Costigan T., Hollander P., Blevins T.C., Edelman S.V. et al. Evaluation of immunogenicity of compared with Lantus® insulin glargine in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(2):159–168. <https://doi.org/10.1111/dom.12584>.
 22. Heise T., Donnelly C., Barve A., Aubonnet P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic bioequivalence of proposed biosimilar MYL-1501D with US and European insulin glargine formulations in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(4):521–529. <https://doi.org/10.1111/dom.13919>.
 23. Blevins T.C., Barve A., Sun B., Ankersen M. Efficacy and safety of MYL-1501D vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes after 52 weeks: Results of the INSTRIDE 1 phase III study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(8):1944–1950. <https://doi.org/10.1111/dom.13322>.
 24. Sun B., Sengupta N., Rao A., Donnelly C., Waichale V., Roy A.S., Ramaswamy S. et al. Similar immunogenicity profiles between the proposed biosimilar MYL-1501D and reference insulin glargine in patients with diabetes mellitus: the phase 3 INSTRIDE 1 and INSTRIDE 2 studies. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):129. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00797-4>.
 25. Blevins T.C., Barve A., Sun B., Raitey Y., Aubonnet P., Muniz R. et al. Efficacy and safety of MYL-1501D versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes after 24 weeks: Results of the phase III INSTRIDE 2 study. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(1):129–135. <https://doi.org/10.1111/dom.13495>.
 26. Майоров А.Ю., Драи Р.В., Каронова Т.Л., Авдеева О.И., Макаренко И.Е., Кокшарова Е.О. и др. Оценка биоподобия препаратов Ринглар® (ООО «Герофарм», Россия) и Лантус® («Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия) с использованием метода эугликемического гиперинсулинемического клэмпа у пациентов с сахарным диабетом 1 типа: двойное слепое рандомизированное клиническое исследование. *Сахарный диабет*. 2020;23(4):304–315. <https://doi.org/10.14341/DM10095>.
Mayorov A.Y., Drai R.V., Karonova T.L., Avdeeva O.I., Makarenko I.E., Koksharova E.O. et al. Evaluation of biosimilarity of RinGlar® (GEROPHARM LLC, Russia) and Lantus® (Sanofi–Aventis Deutschland GmbH, Germany) using the euglycemic hyperinsulinemic clamp technique in patients with type 1 diabetes: double-blind randomized clinical trial. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):304–315. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM10095>.
 27. Karonova T.L., Mosikian A.A., Mayorov A.Y., Makarenko I.E., Zyangirova S.T., Afonkina O.A. et al. Safety and efficacy of GP40061 compared with originator insulin glargine (Lantus®): a randomized open-label clinical trial. *J Comp Eff Res*. 2020;9(4):263–273. <https://doi.org/10.2217/ce-2019-0136>.
 28. Yang L.J., Wu T.W., Tang C.H., Peng T.R. Efficacy and immunogenicity of insulin biosimilar compared to their reference products: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):35. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00944-5>.

Информация об авторах:

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; osteoporosis63@gmail.com

Саверская Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации, Медицинский институт непрерывного образования Российского биотехнологического университета (РОСБИОТЕХ); 125080, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; lsaverskaya@mail.ru

Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; la.sharonova@samsmu.ru

Долгих Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; yu.a.dolgikh@samsmu.ru

Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; o.v.kosareva@samsmu.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Bulgakova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; osteoporosis63@gmail.com

Elena N. Saverskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy with Module of Pharmacology and Pharmacy, Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; lsaverskaya@mail.ru

Lyudmila A. Sharonova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Professor of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; la.sharonova@samsmu.ru

Yulia A. Dolgikh, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara, State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; yu.a.dolgikh@samsmu.ru

Olga V. Kosareva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Professor of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; o.v.kosareva@samsmu.ru