

# Биосимиляры: новый этап развития фармакологии. Чем интересны инсулиновые биоаналоги?

Т.Ю. Демидова<sup>1</sup>, В.В. Титова<sup>1</sup>, Е.Н. Саверская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Москва, Россия  
t.y.demidova@gmail.com

## Аннотация

Доступность биологических препаратов для пациентов оказывает большое влияние на успех в лечении многих как острых, так и хронических заболеваний. Производство биосимиляров развивается по всему миру, способствуя снижению стоимости лечения и повышению доступности медицинской помощи. Более низкая цена на биосимиляры и эффективность, аналогичная эффективности исходных биопрепаратов, повышают рентабельность системы здравоохранения, а снижение затрат на биоаналоги может быть использовано для расширения доступа пациентов к терапии или перераспределения медицинских затрат на другие потребности.

**Ключевые слова:** биосимиляр, инсулин, сахарный диабет, биотерапия.

**Для цитирования:** Демидова Т.Ю., Титова В.В., Саверская Е.Н. Биосимиляры: новый этап развития фармакологии. Чем интересны инсулиновые биоаналоги? FOCUS Эндокринология. 2021; 3: 39–47. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0033

## Biosimilars: new era of pharmacology. What is interesting about insulin biosimilars

Tatiana Yu. Demidova<sup>1</sup>, Viktoriya V. Titova<sup>1</sup>, Elena N. Saverskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia  
t.y.demidova@gmail.com

## Abstract

Availability of biologics for patients has a major impact on the treatment success in many acute and chronic disorders. The worldwide biosimilar industry is growing, reducing the costs of treatment and improving access to health-care services. Lower price of biosimilars and efficacy, comparable with original biologics, increase the health-care system profitability; reducing the costs of biosimilars may be used to improve the patients' access to therapy or redistribute the medical costs in order to meet other needs.

**Key words:** biosimilar, insulin, diabetes mellitus, biotherapy.

**For citation:** Demidova T.Yu., Titova V.V., Saverskaia E.N. Biosimilars: new era of pharmacology. What is interesting about insulin biosimilars. FOCUS Endocrinology. 2021; 3: 39–47. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0033

## Введение

Биопрепараты используются для лечения опасных для жизни, тяжелых хронических заболеваний, таких как рак [1], иммуноопосредованные воспалительные состояния [2], сахарный диабет (СД) [3], и могут быть использованы при лечении других заболеваний в будущем. Большим недостатком биофармакологических препаратов является их высокая стоимость, снижающая доступность препаратов для пациентов. Истечение срока патента на многие оригинальные препараты позволяет воспроизводить их биоаналоги, или *биосимиляры*, – термин, который используется в международных нормативных документах [4] и рекомендуется Российской ассоциацией эндокринологов для определения воспроизведенного биотехнологического лекарственного препарата со схожими параметрами качества, эффективности и безопасности с оригинальным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме, имеющего идентичный способ введения [5].

Биосимиляры продемонстрировали сходство с исходным биологическим препаратом и предлагают аналогич-

ный клинический результат, как правило, при более низкой стоимости. Конкуренция между биологическими препаратами и биоаналогами может стимулировать биотехнологические инновации и разработку биопрепаратов следующего поколения. Преимущества незапатентованных биопрепаратов и биоподобных препаратов не ограничиваются экономией средств, эти лекарства могут способствовать расширению возможностей лечения пациентов, тем самым внося свой вклад в долгосрочную устойчивость системы здравоохранения.

Основной и конечной целью биоподобных препаратов является снижение затрат, расширение доступа к терапии с сохранением аналогичных эталону биологической активности и профиля безопасности. Однако опасения медицинских работников и пользователей таких лекарственных средств связаны с возможным снижением качества, эффективности и безопасности биосимиляров [6]. С целью недопущения подобных ситуаций в настоящее время разработан и применяется строгий процесс одобрения биосимиляров, подтверждающий эквивалентность референтному препарату, а также качество и

безопасность [4]. Чтобы доказать эффективность и безопасность биосимиляров осуществляется детальный анализ данных доклинических сравнительных исследований, физико-химических характеристик, биологической активности и иммуногенности биосимиляра по сравнению с референтным препаратом. Однако привычных для клинициста клинических исследований нового лекарственного препарата, как правило, уже не проводится [7]. Любопытно, что понимание особенностей получения биосимиляров среди практикующих врачей крайне низкое, что, несомненно, лежит в основе их неприятия и неуверенного отношения к применению таких биопрепаратов. Так, согласно опросу, проведенному в США в 2015 – 2016 гг., более 50% из 1200 опрошенных врачей разных специальностей хотели бы расширить свои знания в области биосимиляров [8], чего, несомненно, можно ожидать и от российских клиницистов.

### Время биосимиляров

Снижение медико-социального ущерба, обусловленного глобальным ростом распространенности СД и его осложнений, является одной из наиболее приоритетных задач национальных систем здравоохранения во всем мире [9].

Внедрение в клиническую практику инсулиновых аналогов – высокотехнологичных биологических препаратов – значительно улучшило показатели компенсации углеводного обмена, приблизило лечение к физиологической норме, привело к снижению частоты гипогликемий, вариабельности суточной гликемии, а главное уменьшило развитие хронических [10] и острых осложнений [11, 12]. Следует напомнить, что эра биологических препаратов началась еще в 1982 г., когда в США был зарегистрирован первый инсулин Humulin R, полученный методом биотехнологического синтеза в генетически модифицированной *Escherichia coli* [13]. Таким образом, было положено начало биотехнологическому производству высокомолекулярных соединений, ознаменовав новую эру возможностей создавать не только встречающиеся в природе, но практически любые белковые соединения, ликвидировав тем самым потребность и зависимость от животных источников [14]. В последующем новые разработки, производство и практическое применение высокотехнологичных биологических препаратов значительно улучшили качество жизни пациентов с СД, онкологическими и аутоиммунными заболеваниями. В настоящее время около 25% всех лекарственных средств, регистрируемых в мире, приходится на биологические препараты [15].

Список биопрепаратов большой и продолжает расти. Он включает эритропоэтин, интерфероны, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, инсулин, гормон роста (соматотропин), производные крови, такие как факторы свертывания крови, низкомолекулярные гепарины, вакцины, моноклональные антитела. Большинство доступных в настоящее время биологических препаратов – это лекарственные препараты, полученные с помощью биотехнологий, или просто биотехнологиче-

ские лекарства, т.е. биологические лекарства, производство которых требует предварительной генетической модификации или молекулярной инженерии.

Биотехнологические препараты производятся с участием живых клеток – бактерий, вирусов, дрожжевых грибов, культур клеток различных тканей. Так, инсулины производятся с использованием модифицированных культур *E. coli* или дрожжей. В отличие от химического синтеза процесс создания биоинженерных препаратов гораздо более чувствителен к деталям технологии: требуются тщательный выбор и очистка субстрата, точнейшее соблюдение температурного режима, использование строго определенных концентраций растворов и т.д.

Структура химически синтезируемых лекарств известна, и их молекулярная масса не часто превышает один килодальтон (кДа), а биофармацевтические препараты представляют собой сложные белки с молекулярной массой на порядки больше. В результате такого размера и сложности молекул для биофармацевтических препаратов требуются дополнительные исследования по сравнению с химически синтезированными лекарственными средствами, включая оценку иммуногенности (провоцирование иммунного ответа при введении в организм), конформации и модификации молекул, а также чувствительности молекул к температуре, pH, ферментативной деградации и другим условиям, возникающим в процессе производства.

В процессе формирования пространственной структуры, отвечающей за биологические свойства вещества, молекула белка может значительно модифицироваться за счет внутримолекулярных сшивок, вырезаний частей молекулы, присоединения различных химических групп. Относительно простыми биофармацевтическими препаратами являются такие белки, как инсулин (молекулярная масса около 5 кДа) и соматотропин (молекулярная масса около 22 кДа). Такие белки биологически активны в организме человека после биосинтеза белка в клетке-хозяине без необходимости дальнейшей химической модификации после трансляции матричной РНК в рибосоме.

Существует множество вариантов клеточных линий, которые были адаптированы для использования в производстве биофармацевтических препаратов. Часто используемые клеточные культуры включают бактериальные культуры, такие как *E. coli*, культуры клеток млекопитающих, такие как яичник китайского хомяка (СНО), почка детеныша хомяка (ВНК) и эмбриональная почка 293 человека (НЕК 293), культуры растений и культуры насекомых. Выбор клеточной культуры определяется в процессе разработки и зависит от типа производимого вещества [16]. Однажды созданная линия рекомбинантных клеток уникальна, она дает начало оригинальному банку клеток, к характеристикам которого приспосабливается весь дальнейший процесс производства препарата [17].

Современное производство биофармацевтических веществ осуществляется за счет использования емкостей из нержавеющей стали большого объема, в которых клеточная культура ферментирует питательную среду для

получения целевого продукта, чаще белка. Затем это вещество отделяют от надосадочной жидкости клеток, подвергая серии стадий очистки различными методами (центрифугирование, глубинная фильтрация, фильтрация тангенциального потока, гомогенизация и хроматография), для достижения высокого уровня очистки и идентичности целевого вещества (см. рисунок).

Несмотря на то что разработка инноваций является основным двигателем медицинской науки, всестороннее обеспечение пациентов необходимой медицинской помощью является ключевой задачей всех систем здравоохранения. Истечение срока патентной защиты оригинальных биопрепаратов открывает возможности для создания их версии или биосимиляров. Улучшение доступности высокоэффективных медикаментов широким слоям населения является важным шагом на пути к достижению глобальной цели [18].

Производство биосимиляров развивается по всему миру, способствуя снижению стоимости лечения и повышению доступности медицинской помощи. Биосимиляры, как и эталонные продукты, производятся на современных специализированных предприятиях, которые следуют высоким стандартам производства и принципам качества [19]. Комплекс автоматизированных средств строгого контроля процесса производства позволяет отслеживать строение биосимиляров, изменчивость от партии к партии, оперативно оценивать качество и устранять отклонения, поддерживать эталонность продукции [20].

В настоящее время все большее число биоаналогов становится доступно во многих странах, расширяя возможности лечения тяжелых хронических заболеваний (см. таблицу). Так, биосимиляры аналогов инсулина занимают около 10% всего рынка инсулинов в Европе, 31% – в Китае, 33% – в Индии, 6% – в США и, главным образом, представлены биосимилярами инсулина гларгин, занимающими 80% рынка биосимиляров, и инсулина лизпро, составляющими около 19% продаж биосимиляров инсулинов. Крупнейшими производителями биосимиляров инсулинов являются компании Bioson и Gan&Lee, производящие продукцию в основном для рынков Китая и Индии. В восьмерку ведущих производителей биосимиляров входит французская компания «Санофи», производящая биосимиляр инсулина лизпро, американская компания «Элай Лилли», производящая биосимиляр инсулина гларгин. В России ведущей в этой области является компания «Герофарм», производящая биосимиляры инсулина лизпро (РинЛиз®) и гларгин (РинГлар®) [21], а также биосимиляры инсулиновых аналогов лизпро – двухфазный 25/75 и аспарт, выпускаемые как в картриджах, так и в предварительно заполненных шприц-ручках [22]. Интересно, что компания «Герофарм» имеет полный цикл производства: от синтеза молекул до разработки готовой лекарственной формы, а также организует проведение доклинических и клинических исследований. Производство фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов соответствует требованиям GMP и ISO 9001 [22].

## Определение биосимиляров и объяснение основных терминов

В Российской Федерации используются определения основных терминов, связанных с применением биоподобных препаратов, закрепленные в ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ [23].

• **Биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог)** – биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения.

• **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 лекарственных препаратов, имеющих одно международное непатентованное наименование (МНН), в эквивалентных дозировках и при одинаковом способе введения.

Доказательство биоэквивалентности биосимиляра и референтного препарата является крайне важным для определения дальнейшей судьбы воспроизводимого биологического средства. Согласно правилам проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, которые были приняты 3 ноября 2016 г. на основании международных документов (Всемирной организации здравоохранения, Международной конференции по гармонизации технических требований при регистрации лекарственных препаратов по медицинскому применению, Европейского агентства по лекарственным средствам), существуют доклинические и клинические стадии доказательств биоэквивалентности [7].

Биоподобные препараты не следует рассматривать как версии эталонного биологического препарата, поскольку они не идентичны. Присущая биологическим препаратам изменчивость делает невозможным их точное воспроизведение [24–26]. На их неоднородность влияют как биологические процессы внутри клеток, которые используются для их экспрессии, так и производственный процесс, используемый для их производства [27]. Биохимическая изменчивость, возникающая в результате посттрансляционных модификаций, присуща всем биологическим препаратам и может включать гликозилирование, фосфорилирование, дезамидирование, метилирование и ацетилирование [28]. Это может иметь прямое влияние на клинические свойства терапевтических белков, потенциально влияя на их биологическую активность, фармакокинетику, фармакодинамику или иммуногенность [29]. Важными этапами разработки биосимиляра являются тщательная генная инженерия и мониторинг клеточных линий с целью отбора, который может включать скрининг от сотен до тысяч клонов для получения соответствующей по структуре молекулы [30]. Условия процесса культивирования и очистки клеток постоянно корректируются, проводится скрининг сотен новых клеточных линий во время разработки до тех пор,

пока структура биоаналога не будет соответствовать оригиналу [24, 31, 32]. Очистка белка включает удаление адвентивных вирусов, белков и ДНК клетки-хозяина, агрегатов и эндотоксинов, технологических примесей и добавок, которые потенциально могут быть вредными для пациентов (например, иммуногенными). Кроме того, для биосимиляров процесс очистки должен так же точно настраивать профиль биоподобия молекулы, нацеливая на удаление или обогащение определенных связанных с продуктом атрибутов (изоформы, гликаны, заряженные варианты и т.д.) [33].

Клинические испытания биосимиляра начинаются только после того, как молекула будет тщательно охарактеризована, процесс будет четко определен и сходство двух молекул будет подтверждено. Для доказательства сходства биосимиляра с оригинальным препаратом до исследований эквивалентности по клинической эффективности и безопасности проводится изучение физико-химических, биологических и фармакологических критических показателей качества, включающих аминокислотную последовательность, размер, заряд, изоэлектрическую точку и гидрофобность, посттрансляционные модификации, данные о конформации макромолекул, степень контаминации и виды контаминантов [4, 24].

В целях оценки любых различий в свойствах между биосимиляром и референтным лекарственным препаратом проводятся сравнительные испытания *in vitro* на связывание с рецептором, оценивающие аутофосфорилирование рецептора и метаболическую активность, включая связь с инсулиноподобным фактором роста 1, а также испытания на последующую биологическую активность. При доклиническом исследовании биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата, содержащего инсулин или аналоги инсулина, не требуется проведения исследований фармакологической безопасности, репродуктивной токсичности и канцерогенности.

• **Терапевтическая эквивалентность биосимиляра** – это достижение клинически сопоставимых терапевтических эффектов – показателей эффективности и безопасности при применении лекарственных средств, имеющих одно МНН, в эквивалентных дозировках по одним и тем же показаниям к применению и при одинаковом способе введения у одной и той же группы больных.

С целью доказательства терапевтической (клинической) эквивалентности инсулина проводится двойное слепое гиперинсулиновое эугликемическое клэмп-исследование при однократном подкожном введении биоаналогичного (биоподобного) и оригинального (референтного) инсулина отмывочной фазой. Во время исследования изучаются профили «время–концентрация» и «время–действие», что отражает фармакокинетику и фармакодинамику препарата соответственно. Результаты исследований, проведенных компаниями – производителям биосимиляров, публикуются и находятся в открытом доступе [34, 35].

Сопоставимость фармакокинетики и фармакодинамики биосимиляра инсулина гларгин РинГлар® (ООО «Герофарм», Россия) и оригинального инсулинового аналога

Лантус®, производимого компанией «Санофи», была доказана в условиях гиперинсулинемического эугликемического клэмп у пациентов с СД 1-го типа, проводимого на базе двух клинических центров: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. В исследование были включены 42 больных СД 1-го типа в возрасте 18–65 лет. Дизайн исследования – двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и фармакодинамики. В ходе гиперинсулинемического эугликемического клэмп у пациентов с СД 1-го типа было доказано, что препараты РинГлар® и Лантус® имеют сопоставимые фармакокинетический и фармакодинамический профили, а также идентичный профиль безопасности [36].

При доказанной биоэквивалентности все показания, противопоказания, нежелательные реакции у особых групп пациентов (пожилых, детей, беременных, с недостаточностью почек, печени и т.д.) экстраполируются на биосимиляр из инструкции по медицинскому применению референтного препарата. Клинические исследования биосимиляров на детях не проводятся ни в Российской Федерации, ни в странах с высоким уровнем регулирования. Такой подход к исследованиям биосимиляров инсулина закреплен в международных руководствах Европейского медицинского агентства (ЕМА, Европейский Союз) [37] и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, США) [38].

Доказательство биоэквивалентности уже существующему оригинальному препарату является «пропуском» для одобрения биосимиляра к клиническому применению. Однако решение о взаимозаменяемости принимается регуляторными органами в каждой стране индивидуально, в зависимости от локальных законов. В Российской Федерации взаимозаменяемость лекарственного препарата определяется Минздравом России на основе заключения комиссии экспертов федерального государственного бюджетного учреждения по проведению экспертизы лекарственных средств о взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения [39].

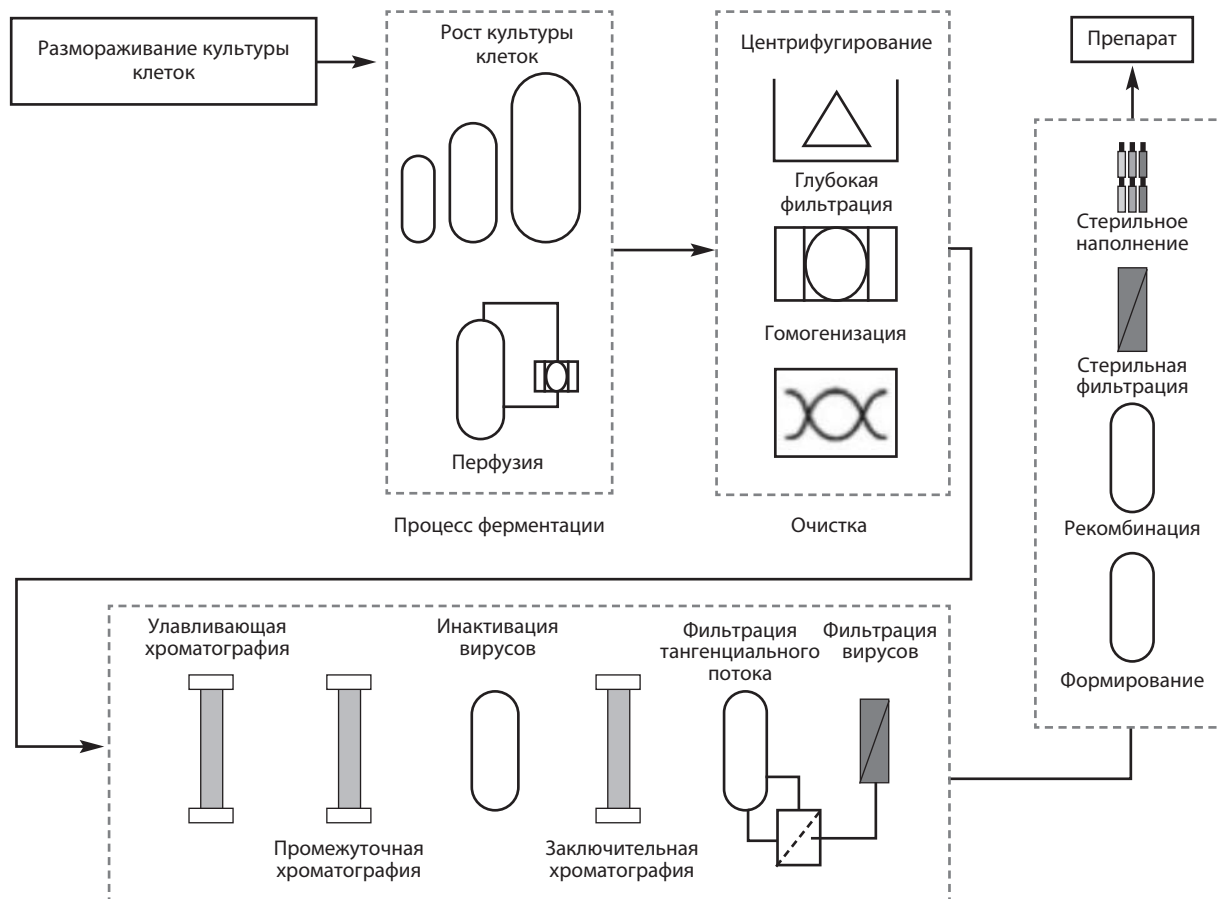
### **Иммуногенность как показатель безопасности**

Для биотехнологических лекарственных препаратов, которые производятся с использованием технологии рекомбинантной ДНК и являются белками по своей структуре, свойственна иммуногенность, т.е. способность вызывать иммунный ответ, который осуществляется преимущественно через гуморальные механизмы и может объективно отслеживаться по концентрации или титру образующихся в ответ на введение препарата антител (АТ) [40]. Риск возникновения иммунного ответа у биосимиляров выше, что обусловлено возможным увеличением количества структурных изменений в аминокислотной последовательности, происходящих во время процесса очистки, изменений, вызванных условиями хранения, самой рецептурой лекарственного средства и воз-



Рис. 1. Процесс производства биофармацевтических препаратов, охватывающий: культивирование клеток путем дозированной подачи или перфузии; очищение жидкости для культивирования клеток центрифугированием, глубокой фильтрацией и/или гомогенизацией; очистку лекарственного вещества хроматографией и фильтрацией тангенциального потока с добавлением этапов инактивации и удаления микроорганизмов; стерильную упаковку конечного лекарственного продукта (адаптировано из [66]).

Fig. 1. Overview of the biopharmaceutical manufacturing process, involving culturing cells using the dosed supply or perfusion; purification of cell culture fluid by centrifugation, depth filtration and/or homogenization; drug purification by chromatography and tangential flow filtration with additional steps of microbial inactivation and removal; final packaging of the sterile medicinal product (adapted from Lalor F, Fitzpatrick J, Sage, C, Byrne E. (2019)).



можной контаминацией [41, 42]. Реакции иммуногенности могут быть трех типов: образование АТ, которые не взаимодействуют с лекарством, не влияющие на его эффективность; выработка АТ, которые вызывают аллергические реакции вплоть до анафилактических, и развитие нейтрализующих АТ, которые могут не только влиять на эффективность биосимиляров, но также могут нейтрализовать эндогенные белки и их составляющие [43, 44]. Из-за неотъемлемого риска иммуногенности биоаналоги по-прежнему подлежат постоянному и тщательному мониторингу со стороны регулирующих органов. Постоянный мониторинг увеличивает отслеживание возможных побочных реакций [42, 45, 46].

Для современных человеческих инсулинов, полученных рекомбинантным методом, и аналогов человеческих инсулинов характерна низкая иммуногенность с низким риском образования АТ, как правило, 1-го типа [7].

Аналоги инсулина человека в целом обладают иммуногенностью, сопоставимой с таковой генно-инженерного человеческого инсулина. Однако у ряда пациентов наблюдается синдром развития АТ к экзогенному инсулину (EIAS), который проявляется не столько реакцией ги-

перчувствительности, сколько снижением эффективности лечения, высокой вариабельностью действия инсулина с развитием гипогликемических состояний. Образование АТ приводит к развитию инсулинорезистентности, усложняющей лечение пациентов [47]. Чаще всего основной причиной развития иммунного ответа является иммунный статус самого пациента, склонного к гиперреактивности [47].

Биосимиляры содержат молекулу с такой же первичной структурой, что и оригинальный белковый лекарственный препарат. Однако в связи со способностью белков образовывать вторичные, третичные и четвертичные конформации, а также в связи с особенностями процесса производства с участием микроорганизмов доказательство биоаналогичности инсулина, в соответствии с международными нормами и российским законодательством [7, 48], включает в себя не только сравнительное исследование эффективности и безопасности, но и физико-химические тесты, а также оценку биологической активности *in vitro*.

Особое значение придается физико-химическим тестам биоэквивалентности, которые включают анализ

Таблица 1. Биологические препараты, биосимиляры которых зарегистрированы (данные нескольких стран)  
 Table 1. Biological medicines, biosimilars of which have been licensed; data obtained from several countries

Страна (количество одобренных биосимиляров)	МНН
Япония (26)	Адалimumаб, бета-агальсидаза, бевацизумаб (2), дарбэпоэтин альфа (3), эпоэтин каппа, этанерцепт (2), филграстим (3), инфликсимаб (3), инсулин гларгин (2), инсулин лизпро, ритуксимаб (2), соматотропин, терипаратид, трастузумаб (3)
Южная Корея (15)	Адалimumаб, дарбэпоэтин альфа, эпоэтин альфа, этанерцепт (3), инфликсимаб (2), инсулин гларгин (2), ритуксимаб, соматотропин, терипаратид, трастузумаб (2)
Россия (35)	Адалimumаб, бевацизумаб, эпоэтин альфа (2), эпоэтин бета, филграстим (4), интерферон альфа-2b (2), интерферон бета-1a (2), интерферон бета-1b (2), инсулин (10), инсулин (аналог) (4), инфликсимаб (2), ритуксимаб (2), трастузумаб (2)
США (28)	Адалimumаб (6), бевацизумаб (2), эпоэтин альфа, этанерцепт (2), филграстим (2), пегфилграстим (4), инфликсимаб (4), ритуксимаб (2), трастузумаб (5)
ЕС (67)	Адалimumаб (10), бевацизумаб (5), эноксапарин натрия (3), эпоэтин альфа (4), эпоэтин зета, этанерцепт (3), филграстим (7), фоллитропин альфа (2), инфликсимаб (4), инсулин аспарт (2), инсулин гларгин (2), инсулин лизпро, пегфилграстим (8), ритуксимаб (6), соматотропин терипаратид (4), трастузумаб (6)

структуры молекулы, примесей и вспомогательных веществ, являющихся препарат-ассоциированными факторами, определяющими иммуногенность [7].

Компанией «Герофарм» в предрегистрационный период было проведено рандомизированное открытое 26-недельное исследование с участием 180 пациентов с СД 1-го типа по сравнительной оценке, эффективности, безопасности и иммуногенности биосимиляра инсулина гларгин и инсулина Лантус®. При равной эффективности – снижение HbA<sub>1c</sub> на 0,66% в группе биосимиляра инсулина гларгин и на 0,77% в группе инсулина Лантус® ( $p=0,326$ ) – частота иммунного ответа в группах не различалась ( $p=1,000$ ) [49].

### Биосимиляры как инструмент улучшения доступа пациентов к высокотехнологичным биологическим препаратам

Биосимиляры – это возможность улучшить доступ пациентов к биологическим препаратам. Более низкая цена является определяющим фактором при выписке оригинального препарата или биоаналога с аналогичной активной субстанцией во многих Европейских странах, включая Бельгию, Данию, Англию, Швецию, Италию, Словению и т.д. Данный подход закреплен в соответствующих рекомендациях и нормативных документах, хотя низкая цена не является единственным определяющим критерием в выборе препарата. Более низкая цена биосимиляра оказывает положительное влияние на сохранение бюджета, выделенного на закупку препаратов и здравоохранение в целом [50].

Биосимиляры, как правило, на 15–45% дешевле, чем оригинальные биопрепараты [51], хотя цены на биосимиляры варьируются в разных странах [52]. В 2019 г. общемировые затраты на биотехнологические препараты составили 266 млрд долларов США, в то время как на стандартные лекарства было затрачено 469 млрд долларов, а расходы на препараты других классов составили 175 млрд долларов [53]. Ожидаемая совокупная экономия в США за счет конкуренции между оригинальными

биологическими препаратами и биоаналогами за 5 лет с 2019 по 2024 г. составляет 100 млрд долларов [54].

Вывод на рынок Италии биоаналога противоопухолевого препарата ритуксимаб привел к экономии бюджета в 153 млн евро в течение 5 лет за счет как более низкой цены биосимиляра, так и конкурентного снижения цены оригинального препарата [55].

В Великобритании применение биоаналога инфликсимаба, относящегося к классу моноклональных антител, являющегося ингибитором фактора некроза опухолей, применяемого в ревматологии и при болезни Крона, привело к снижению затрат на 65% и снижению цены оригинального препарата на 35% в течение 2 лет [56]. Другим примером может служить Испания, где рекомендуемая цена оригинального препарата не должна превышать стоимость биоаналога [57].

Повышенная экономическая эффективность биосимиляров может позволить использовать биологическую терапию в более ранней линии лечения и дать пациентам доступ к биологической терапии на ранней стадии заболевания, а также увеличить доступ пациентов к терапии биопрепаратами. Также снижение затрат на биосимиляры может способствовать доступу пациентов к другим инновационным методам лечения или позволить перераспределить бюджет здравоохранения на увеличение числа медработников для повышения доступности медицинской помощи или другие траты [58, 59].

Конкуренция между биологическими препаратами и биосимилярами может стимулировать инновации в биотехнологиях, способах введения (например, внутривенное или подкожное) и разработке биопрепаратов следующего поколения, а также развитие биотехнологий в различных странах и формирование устойчивости в отношении обеспечения пациентов биопрепаратами [60, 61].

Сохраненные средства позволяют расширить пул пациентов, нуждающихся в биологических препаратах, обеспечивая их необходимым лечением по системе возмещения. Увеличение числа пациентов может происходить как за счет биоаналогов, так и оригинальных препаратов [62].

Учитывая равную с референтным биологическим препаратом эффективность и безопасность при более низкой цене, биоаналоги могут представлять интерес с точки зрения фармакоэкономической эффективности, позволяя расширить лист возмещаемых препаратов [63].

### Устройства для введения

При инсулинотерапии важны не только эффективность препарата, но и качественное устройство для введения. Регулярное использование этих устройств означает, что они становятся частью повседневной жизни пациента [64]. Привычность и удобство работы с устройством могут побудить пациентов отдать предпочтение инсулину определенного бренда, даже если доступны «более дешевые» препараты [65]. Точность дозирования важна для безопасности и эффективности, но также важны простота использования, комфорт и удобство устройства.

Некоторые биосимиляры производятся компаниями, которые уже производят инсулин, и они могут использовать существующие устройства компании, поэтому некоторые пациенты могут делать инъекции препарата с помощью устройств, с которыми они уже знакомы. Необходимость использовать новое или другое устройство для биосимиляра может отпугнуть пациентов, которые знакомы с существующим устройством и привыкли к нему [65]. Смена устройства, если она сделана, имеет последствия для врача и других медицинских работников с точки зрения времени, необходимого для обучения и наблюдения за пациентами, использующими незнакомые устройства.

### Заключение

Социально значимые хронические неинфекционные заболевания, такие как СД, ложатся тяжелым экономическим бременем на систему здравоохранения, общество и самого больного. Применение высокотехнологичных инсулиновых аналогов оказало существенное влияние на течение СД, отсрочив развитие

осложнений, улучшив качество жизни пациентов.

Биосимиляры демонстрируют снижение затрат здравоохранения, что повышает доступность лечения для пациентов. Развитие рынка биосимиляров может привести к повышению конкуренции с оригинальными биологическими препаратами, а также к снижению их стоимости, что стимулирует разработку инновационных препаратов со стороны фармацевтических компаний, поскольку уже есть уверенность в их качестве, эффективности и безопасности. Появление биосимиляров позволяет значительно улучшить

доступ пациентов к высокоэффективному лечению пациентов с сахарным диабетом во всем мире.

Строительство современных предприятий по производству биосимиляров способствует развитию высокотехнологичного производства, подготовке квалифицированных кадров на местах, устойчивому развитию отрасли и определенной независимости в обеспечении биопрепаратами пациентов с хроническими заболеваниями.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

# ИНСУЛИНЫ ГЕРОФАРМ

## МЫ СОЗДАЕМ ЗДОРОВОЕ БУДУЩЕЕ

РинГлар® • РинЛиз® • РинФаст® • Ринлиз® Микс 25



5  
шприц-ручек  
по 3 мл

Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников, подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая выставки, конференции, симпозиумы и т.д. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

191144, Санкт-Петербург,  
административно-деловой  
квартал «Невская Ратуша»,  
Детярный переулок, 11Б, 10-й этаж  
Тел.: +7(812)703-79-75,  
факс: +7(812)703-79-76  
e-mail: inform@geropharm.ru  
www.geropharm.ru

## Литература / References

- Henry D, Taylor C. Pharmacoeconomics of Cancer Therapies: Considerations With the Introduction of Biosimilars. *Semin Oncol* 2014; 41: S13–S20. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.03.009
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheumat Dis* 2017; 76 (6): 960–77. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
- Heinemann L. Biosimilar Insulin and Costs. *J Diabet Sci Technol* 2015; 10 (2): 457–62. DOI: 10.1177/1932296815605337
- European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (Rev. 1). Official Website of European Medicines Agency. 2014 (October 23). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/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)
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А. и др. Проект рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по применению биосимиляров инсулина. *Сахарный диабет*. 2021; 24 (1): 76–9. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Peterkova V.A. et al. Proekt rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov po primeneniui biosimiliarov insulina. *Sakharnyi diabet*. 2021; 24 (1): 76–9. (in Russian)].
- Malozowski S. Biosimilars. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2011; 55 (8): 669–9. DOI: 10.1590/s0004-27302011000800025
- Об утверждении «Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. №89. URL: [www.docs.cntd.ru](http://www.docs.cntd.ru) (дата обращения: 05.09.2021). [Ob utverzhdenii "Pravil provedeniia issledovaniia biologicheskikh lekarstvennykh sredstv Evraziiskogo ekonomicheskogo soiuza". Reshenie Soveta EEK ot 3 noiabria 2016 g. №89. URL: [www.docs.cntd.ru](http://www.docs.cntd.ru) (data obrashcheniia: 05.09.2021) (in Russian)].
- Cohen H, Beydoun D, Chien D et al. Awareness, Knowledge, and Perceptions of Biosimilars Among Specialty Physicians. *Adv Ther* 2017; 33 (12): 2160–72. DOI: 10.1007/s12325-016-0431-5. Epub 2016 Oct 31. PMID: 27798772; PMCID: PMC5126187
- Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019; 91 (10): 4–13. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364 [Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zhelezniakova A.V. et al. Epidemiologiia sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: chto izmenilos' za poslednee desiatiletie? *Terapevticheskii arkhiv*. 2019; 91 (10): 4–13. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364 (in Russian)].
- Шестакова М.В., Ефремова Н.В., Болотская Л.Л. и др. Сравнительный анализ эффективности гликемического контроля и частоты развития микроангиопатий у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, получающих терапию генноинженерными инсулинами человека или аналогами инсулина человека: данные 10-летнего ретроспективного наблюдения. *Сахарный диабет*. 2016; 19 (5): 388–96. DOI: 10.14341/DM8050 [Shestakova M.V., Efremova N.V., Bolotskaia L.L. et al. Sravnitel'nyi analiz effektivnosti glikemicheskogo kontrolya i chastoty razvitiia mikroangiopatii u patsientov s sakharnym diabetom 1-go tipa, poluchaiushchikh terapiiu genoinzhenernymi insulinami cheloveka ili analogami insulina cheloveka: dannye 10-letnego retrospektivnogo nabludeniia. *Sakharnyi diabet*. 2016; 19 (5): 388–96. DOI: 10.14341/DM8050 (in Russian)].
- Демидова Т.Ю., Балутина О.В. Особенности высококонцентрированных инсулинов: основные характеристики и результаты исследований. *Сахарный диабет*. 2019; 22 (5): 481–90. DOI: 10.14341/DM10334 [Demidova T.Yu., Balutina O.V. Osobennosti vysokokontsentrirrovannykh insulinov: osnovnye kharakteristiki i rezul'taty issledovaniia. *Sakharnyi diabet*. 2019; 22 (5): 481–90. DOI: 10.14341/DM10334 (in Russian)].
- Thalange N, Bereket A, Larsen J et al. Treatment with insulin detemir or NPH insulin in children aged 2–5 yr with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2011; 12 (7): 632–41. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2010.00750.x
- U.S. Food and Drug Administration. *Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs – Humulin R*. Official website of the U.S. Food and Drug Administration. 1982 (October 28). <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=018780>
- Ниязов Р.Р., Драницына М.А., Васильев А.Н., Гаершина Е.В. Биоаналоги: разработка и изучение с помощью современных биотехнологий. *Сахарный диабет*. 2020; 23 (6): 548–560. DOI: 10.14341/DM12576 [Niazov R.R., Dranitsyna M.A., Vasil'ev A.N., Gavrishina E.V. Bioanalogi: razrabotka i izuchenie s pomoshch'iu sovremennykh biotekhnologii. *Sakharnyi diabet*. 2020; 23 (6): 548–560. DOI: 10.14341/DM12576 (in Russian)].
- Reilly MS, Schneider PJ. Policy recommendations for a sustainable biosimilars market: lessons from Europe. *GabI Journal* 2020; 9 (2): 76–83. DOI: 10.5639/gabij.2020.0902.013
- Kyriakopoulos S, Kontoravdi C. Analysis of the landscape of biologically-derived pharmaceuticals in Europe: dominant production systems, molecule types on the rise and approval trends. *Eur J Pharm Sci* 2013; 48: 428–41. DOI: 10.1016/j.ejps. 2012.11.016
- Климонтков В.В., Мьякина Н.Е. Биосимиляры аналогов инсулина: что мы должны о них знать. *Эффективная фармакотерапия*. 2015; 7. eLIBRARY ID: 23239358 [Klimontov V.V., Miakina N.E. Biosimiliary analogov insulina: chto my dolzhny o nikh znat'. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2015; 7. eLIBRARY ID: 23239358 (in Russian)].
- Evans DB, Hsu J, Boerma T. Universal health coverage and universal access. *Bull World Health Organ* 2013; 91 (8): 546–6A. DOI: 10.2471/BLT13.125450. PMID: 23940398; PMCID: PMC3738317
- Woodcock J, Wosinska M. Economic and technological drivers of generic sterile injectable drug shortages. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93: 170–6.
- Schiel JE, Mire-Sluis A, Davis D. Monoclonal Antibody Therapeutics: The Need for Biopharmaceutical Reference Materials. ACS Symposium Series; American Chemical Society: Washington, DC, 2014. <http://pubs.acs.org/DOI/Pdf/10.1021/bk-2014-1176.ch001>
- Global biosimilar insulin sales market report, 2021. URL: [www.qyresearch.com](http://www.qyresearch.com)
- Официальный сайт ООО «Герофарм», Россия. URL: [www.geropharm.ru/](http://www.geropharm.ru/) [Ofitsial'nyi sait OO "Gerofarm", Rossiia. URL: [www.geropharm.ru/](http://www.geropharm.ru/) (in Russian)].
- Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» №61-ФЗ от 12.04.2010 с дополнениями от 27.12.2019 «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 475-ФЗ». [Federal'nyi zakon "Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv" №61-FZ ot 12.04.2010 s dopolneniiami ot 27.12.2019 "O vnesenii izmenenii v Federal'nyi zakon "Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv" № 475-FZ". (in Russian)].
- Bui LA, Hurst S, Finch GL et al. Key considerations in the preclinical development of biosimilars. *Drug Discov Today* 2015; 20 (Suppl. 1): 3–15.
- Camacho LH, Frost CP, Abella E et al. Biosimilars 101: considerations for U.S. oncologists in clinical practice. *Cancer Med* 2014; 3: 889–99.
- Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol* 2008; 19: 411–9.
- Ahmed I, Kaspar B, Sharma U. Biosimilars: impact of biologic product life cycle and European experience on the regulatory trajectory in the United States. *Clin Ther* 2012; 34: 400–19.
- Mann M, Jensen ON. Proteomic analysis of post-translational modifications. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 255–61.
- Walsh G, Jefferis R. Post-translational modifications in the context of therapeutic proteins. *Nat Biotechnol* 2006; 24: 1241–52.
- Li F, Vijayasankaran N, Shen AY et al. Cell culture processes for monoclonal antibody production. *MAbs* 2010; 2: 466–79.
- Al-Sabbagh A, Olech E, McClellan JE, Kirchoff CF. Development of biosimilars. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 45: S11–8.
- Alten R, Cronstein BN. Clinical trial development for biosimilars. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 44: S2–8.
- Liu HF, Ma J, Winter C et al. Recovery and purification process development for monoclonal antibody production. *MAbs* 2010; 2: 480–99.
- Crutchlow MF, Palcza JS, Mostoller KM et al. Single-dose euglycaemic clamp studies demonstrating pharmacokinetic and pharmacodynamic similarity between MK-1293 insulin glargine and originator insulin glargine (Lantus) in subjects with type 1 diabetes and healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20 (2): 400–8. DOI: 10.1111/dom.13084
- Kapitza C, Nowotny I, Lehmann A et al. Similar pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin lispro products SAR342434 and US- and EU-approved Humalog in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19 (5): 622–7. DOI: 10.1111/dom.12856
- Майоров А.Ю., Драйт Р.В., Каронова Т.Л. и др. Оценка биоподобия препаратов РинГлар® (ООО «Герофарм», Россия) и Лантус® («Санofi-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия) с использованием метода эугликемического гиперинсулинемического клемпа у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: двойное слепое рандомизированное клиническое исследование. *Сахарный диабет*. 2020; 23 (4): 304–15. DOI: 10.14341/DM10095 [Maiorov A.Yu., Drai R.V., Karonova T.L. et al. Otsenka biopodobii preparatov RinGlar® (OOO "Gerofarm", Rossiia) i Lantus® ("Sanofi-Aventis Doichland GmbKh", Germaniia) s ispol'zovaniem metoda euglikemicheskogo giperinsulinemicheskogo klempa u patsientov s sakharnym diabetom 1-go tipa: dvoynoe slepoe randomizirovannoe klinicheskoe issledovaniie. *Sakharnyi diabet*. 2020; 23 (4): 304–15. DOI: 10.14341/DM10095 (in Russian)].



- poe randomizirovannoe klinicheskoe issledovanie. *Sakharnyi diabet*. 2020; 23 (4): 304–15. DOI: 10.14341/DM10095 [in Russian]].
37. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. 2015 (February 26). EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005\_Rev. 1
  38. Draft FDA guidance – Development of Therapeutic Protein Biosimilars: Comparative Analytical Assessment and Other Quality-Related Considerations, May 2019.
  39. О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения. Постановление Правительства Российской Федерации от 05.09.2020 №1360. <https://docs.cntd.ru/document/565687356> (дата обращения: 05.09.2021). [О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения. Постановление Правительства Российской Федерации от 05.09.2020 №1360. <https://docs.cntd.ru/document/565687356> (дата обращения: 05.09.2021) (in Russian)].
  40. Мосикян А.А., Бабенко А.Ю., Макаренко И.Е. Иммуногенность препаратов инсулинов: краеугольный камень в оценке безопасности. *РМЖ*. 2019; 4: 32–7. [Mosikian A.A., Babenko A.Yu., Makarenko I.E. Immunogenicity of insulin preparations: a cornerstone in the assessment of safety. *RMZh*. 2019; 4: 32–7 (in Russian)].
  41. Strand V, Cronstein B. Biosimilars: How similar? *Intern Med J* 2014; 44 (3): 218–23. DOI: 10.1111/imj.12292
  42. Mellstedt H. Anti-neoplastic biosimilars—the same rules as for cytotoxic generics cannot be applied. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl. 5): v23–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23975701>
  43. Paul S, Tedesco ED, Genin C, Roblin X. Review article: Biosimilars are the next generation of drugs for liver and gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 914–92.
  44. Jeske W, Hoppensteadt D. Update on the safety and bioequivalence of biosimilars – focus on enoxaparin. *Drug Healthc Patient Saf* 2013; 5: 133–41.
  45. Reunioes de reflexao da Revista Potuguesa de Farmacoterapia: Medicamentos Biossimilares. *Rev Port Farmacoter* 2013; 5.
  46. Casadevall N, Edwards IR et al. Pharmacovigilance and biosimilars: Considerations, needs and challenges. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13 (7): 1039–47.
  47. Hu X, Chen F. Exogenous insulin antibody syndrome (EIAS): a clinical syndrome associated with insulin antibodies induced by exogenous insulin in diabetic patients. *Endocr Connect* 2018; 7 (1): R47–R55. DOI: 10.1530/EC-17-0309
  48. Guidance for Industry Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products, 2014. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
  49. Karonova TL, Mosikian AA, Mayorov AY 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): 263–73. DOI: 10.2217/ce-2019-0136
  50. Simoensa S, Vulto AG. A health economic guide to market access of biosimilars. *Exp Opin Biol Ther* 2021; 21 (1): 9–17. DOI: 10.1080/14712598.2021.1849132
  51. Heredia E, Ribeiro A. Discount offered by first and subsequent biosimilars in the US, EU and LATAM: impact trends of originator starting price, market dynamics and regulations. *Value Health* 2018; 21 (Suppl. 1): S103–S104. DOI: 10.1016/j.jval.2018.04.700
  52. Moorkens E, Vulto AG, Huys I et al. Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview. *PLOS ONE* 2017; 12 (12): e0190147. DOI: 10.1371/journal.pone.0190147
  53. Evaluate Pharma World Preview, 2019. Outlook to 2024. <http://www.evaluate.com/PharmaWorldPreview2019>
  54. Biosimilars in the United States 2020–2024 Competition, Savings, and Sustainability. IQVIA Institute Report. 2020 (Sep. 29). <https://www.iqvia.com/en/insights/the-iqvia-institute/reports/biosimilars-in-the-united-states-2020-2024>
  55. Rognoni C, Bertolani A, Jommi C. Budget impact analysis of rituximab biosimilar in Italy from the hospital and payer perspectives. *Glob Reg Health Technol* 2018; 20: 1–11.
  56. Aladul MI, Fitzpatrick RW, Chapman SR. Impact of infliximab and etanercept biosimilars on biological disease-modifying antirheumatic drugs utilization and NHS budget in the UK. *BioDrugs* 2017; 31 (6): 533–544. PubMed PMID: 29127626.
  57. Calleja-Hernández MA, Martínez-Sesmero JM, Santiago-Josefat B. Biosimilars of monoclonal antibodies in inflammatory diseases and cancer: current situation, challenges, and opportunities. *Farm Hosp* 2020; 44 (3): 100–8.
  58. Sun D, Andayani TM, Altyar A et al. Potential cost savings from chemotherapy-induced febrile neutropenia with biosimilar filgrastim and expanded access to targeted antineoplastic treatment across the European Union G5 countries: a simulation study. *Clin Ther* 2015; 37 (4): 842–57. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.01.011
  59. Abraham I, Han L, Sun D et al. Cost savings from anemia management with biosimilar epoetin alfa and increased access to targeted antineoplastic treatment: a simulation for the EU G5 countries. *Future Oncol* 2014; 10 (9): 1599–609. DOI: 10.2217/fon.14.43
  60. Franken MG, Kanters TA, Coenen JL et al. Potential cost savings owing to the route of administration of oncology drugs: a microcosting study of intravenous and subcutaneous administration of trastuzumab and rituximab in the Netherlands. *Anticancer Drugs* 2018; 29 (8): 791–801. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000648
  61. Jackisch C, Müller V, Dall P et al. Subcutaneous Trastuzumab for HER2-positive Breast Cancer – Evidence and Practical Experience in 7 German Centers. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde* 2015; 75 (06): 566–73. DOI: 10.1055/s-0035-1546172
  62. Inotai A, Csanadi M, Petrova G et al. Patient access, unmet medical need, expected benefits, and concerns related to the utilisation of biosimilars in Eastern European Countries: a survey of experts. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 9597362. PubMed PMID: 29546072.
  63. Kawalec P, Stawowczyk E, Tesar T et al. Pricing and reimbursement of biosimilars in Central and Eastern European Countries. *Front Pharmacol* 2017; 8: 288. PMID: 28642700.
  64. Fry AR, Krentz AJ, Hompesch M. Considerations in biosimilar insulin device development. *Biosimilars* 2016; 6: 9–15.
  65. Polimeni G, Trifirò G, Ingrassiotta Y, Caputi AP. The advent of biosimilars for the treatment of diabetes: current status and future directions. *Acta Diabetol* 2015; 52: 423–31.
  66. Lalor F, Fitzpatrick J, Sage, C, Byrne E. Sustainability in the biopharmaceutical industry: Seeking a holistic perspective. *Biotechnology Advances* 2019. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2019.03.015

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / Information about the author

**Демидова Татьяна Юльевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@gmail.com); ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623  
**Tatiana Yu. Demidova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@gmail.com); ORCID: 00000001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

**Титова Виктория Викторовна** – ассистент каф. эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».  
**Viktoriya V. Titova** – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University

**Саверская Елена Николаевна** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии с курсом фармакологии и фармации, МИНО ФГБОУ ВО «МГУПП»  
**Elena N. Saverskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow State University of Food Production

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.09.2021  
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.09.2021