

I. O. VLASENKO ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>), канд. фарм. наук, доцент, здобувач,

I. V. NIZHENKOVSKA ² (<https://orcid.org/0000-0001-5065-3147>), д-р мед. наук, проф.

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

БІОСИМІЛЯРИ ІНСУЛІНІВ У МІЖНАРОДНІЙ ТА ВІТЧИЗНЯНІЙ ПРАКТИЦІ ФАРМАЦЕВТА

Ключові слова: біосиміляр, референтні препарати, біосиміляр інсуліну, цукровий діабет, фармацевт

I. O. VLASENKO ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>),

I. V. NIZHENKOVSKA ² (<https://orcid.org/0000-0001-5065-3147>)

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

² Bogomolets National Medical University, Kyiv

BIOSIMILAR INSULINS IN INTERNATIONAL AND DOMESTIC PRACTICE OF PHARMACIST

Key words: biosimilar, reference drugs, biosimilar insulin, diabetes, pharmacist

За даними Міжнародної діабетичної федерації, на кінець 2021 р. у всьому світі страждають на цукровий діабет (ЦД) 537 мільйонів дорослих (вік 20–79 років) та очікується, що до 2045 р. кількість хворих досягне 783 мільйонів [1].

Інсулін є безальтернативним засобом для лікування хворих на ЦД 1 типу, кількість яких оцінюється близько 9 мільйонів та 60 мільйонів хворих на ЦД 2 типу [2]. Тому препарати інсуліну входять до списку основних лікарських засобів (ЛЗ) ВООЗ.

Відсутність або недостатність доступу до інсуліну залишається основною перешкодою для успішного лікування ЦД і призводить до розвитку гострих/хронічних ускладнень та передчасної смерті [3].

Усі сучасні інсуліни належать до класу біотехнологічних препаратів, а їх складні біотехнології зумовлюють їх високу вартість [4]. Закінчення терміну патентного захисту на численні оригінальні біотехнологічні препарати стало ключовим чинником розроблення так званих біосимілярів (БС), які є відтвореними версіями оригінальних біотехнологічних засобів.

У світі інсулін виробляють близько 40 компаній, але тільки три компанії домінують у глобальних постачаннях інсуліну [5]. Незважаючи на те, що БС використовують в Європі близько десяти років у різних напрямках медицини (нефрологія, онкологія, ревматологія, ендокринологія), їх концепція й досі не добре відома багатьом лікарям загальної практики та фармацевтам, які входять до мультидисциплінарної діабетологічної команди.

В Україні хворі на ЦД отримують препарати інсулінів, зокрема і біосиміляри інсуліну, (БСІнс) в аптечних закладах, що передбачає надання фармацевтичної допомоги спеціалістами аптек. Як надійне джерело інформації, фармацевти можуть відіграти важливу роль у допомозі хворим на ЦД [6]. Вони можуть допомагати пацієнтам досягати індивідуальних цілей лікування завдяки їх консультуванню щодо переваг задовільного контролю глюкози в крові; дії інсуліну та його зберіганню; інших ЛЗ, які можуть вплинути на застосування інсуліну; дотримання призначення ЛЗ тощо. А як носії інформації щодо сучасних ЛЗ, фармацевти мають співпрацювати з лікарями під час розроблення індивідуальних планів лікування хворих на ЦД, включаючи питання застосування БСІнс [7].

Згідно з опитуванням, що проведено Американською асоціацією фармацевтів, фармацевти хочуть і потребують кращого розуміння дії інсулінів та його ролі у контролі ЦД [8], що співпадає з думками фармацевтів в Україні [9].

Тому фармацевтичні спеціалісти мають підвищувати знання щодо проблем, які пов'язані з БСІнс, оскільки вони стануть більш доступними в найближчі роки [10].

Мета роботи – аналіз та узагальнення сучасної інформації щодо біосимілярів інсуліну у світі та Україні. Зокрема, термінології, аспектів виробництва, регуляторної бази, перспективності БСІнс для лікування ЦД та заміни оригінальних інсулінів на БСІнс.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження слугувала інформація баз даних у мережі інтернет: Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency, надалі – ЕМА), Адміністрації з контролю за ліками і харчовими продуктами США (Food and Drug Administration, надалі – FDA), ДП «Державний експертний центр МОЗ України», Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation). Додатково вивчали наукові публікації щодо біологічних ЛЗ, БС та БСІнс. Застосовували контент-аналіз, бібліосемантичний, логічний, аналітичний, узагальнюючий аналізи.

Результати дослідження та обговорення

Термінологія

ЛЗ можливо умовно поділити на оригінальні та відтворені ЛЗ. Оригінальний ЛЗ (новий, інноваційний бренд) містить уперше отриману фармацевтичну субстанцію або нову комбінацію фармацевтичних субстанцій, ефективність і безпеку яких підтверджено результатами доклінічних і клінічних досліджень. Відтворений ЛЗ – це препарат, який містить таку саму фармацевтичну субстанцію або їх комбінації у тій самій лікарській формі, що й оригінальний ЛЗ, який виходить на ринок після закінчення дії патенту на оригінальний ЛЗ [11]. Серед них розділяють хімічно відтворені ЛЗ (генерики) та біотехнологічно відтворені ЛЗ (біосиміляри). Термінологічно поняття генериків та БС є чітко розмежованими, це принципово різні класи ЛЗ через кардинальні відмінності, що існують між звичайними синтетичними та біотехнологічними препаратами [11–17] (рисунок).

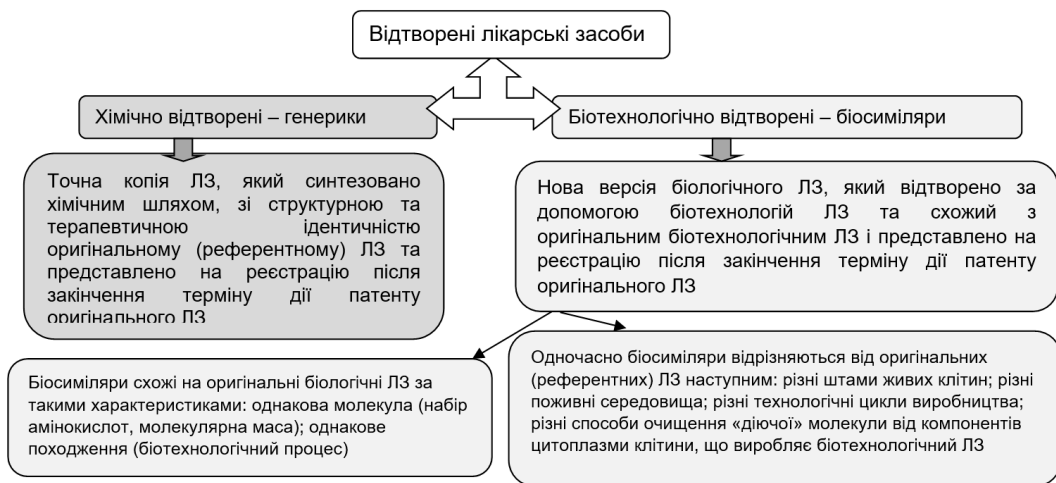


Рис. Визначення відтворюваних лікарських засобів

Термінологія, що стосується відтворених біологічних ЛЗ, відрізняється залежно від регулюючого органу або країни, яка контролює реєстрацію препаратів. Термін «біосиміляр» або «подібний біологічний лікарський продукт» («similar biological medicinal product») походить від англ. biological medicinal product – біологічний ЛЗ і similar – схожий.

Відповідно до визначення ЕМА, БС – це біологічний ЛЗ, який містить версію активної речовини вже затвердженого оригінального біологічного ЛЗ («референтний ЛЗ»), який за результатами всебічних досліджень порівнянності демонструє подібність референтному ЛЗ за параметрами якості, біологічної активності, безпеки і ефективності [18].

Уперше визначення «біосиміляр» було наведено в Директиві Європейського союзу (ЄС) 2003 р. [19], де підкреслювалася важливість відмінностей БС від генериків. Окрім того, ця Директива доповнює Європейський кодекс лікарських засобів 2001 р. [20].

Регуляторний орган США FDA визначає деякі терміни в цій області, зокрема ««біосиміляр» – біологічний препарат, який має високу ступінь подібності референтному ЛЗ, незважаючи на незначні відмінності у відношенні клінічно неактивних компонентів, який не має клінічно значимих відмінностей від референтного ЛЗ щодо безпеки, чистоти і активності». Також, в цій області FDA використовує «взаємозамінний продукт» (interchangeable product) – біоподібний продукт, який відповідає додатковим вимогам (the Biologics Price Competition and Innovation Act): мати той самий клінічний результат, що й референтний продукт у будь-якого пацієнта; для продуктів, які вводять пацієнту більше одного разу, необхідно оцінювати ризик з погляду безпеки та зниження ефективності при заміні взаємозамінним продуктом референтного продукту. «Відтворений біологічно активний препарат, біоаналог» (follow-on product) – «копія» біологічного ЛЗ, затвердженого відповідно до Закону про харчові продукти, ліки та косметику (Food, Drug, and Cosmetic Act). «Референтний препарат» (reference product) – це біологічний препарат, уже схвалений FDA, з яким порівнюють запропонований біоподібний засіб. «Оригінальний препарат» (originator product) – бренд – біологічний препарат, схвалений FDA, який використовують як еталонний продукт під час затвердження біосиміляра [10, 21].

ВООЗ визначає БС як «подібний біотерапевтичний продукт» (similar biotherapeutic product), подібний із погляду якості, безпеки та ефективності до вже зареєстрованого біотерапевтичного ЛЗ [22]. Австралія, Канада, Китай, США та деякі інші країни зараз використовують «біоподібні препарати» (biosimilars), але використовували в минулому й інші терміни, такі як «біологічні препарати» (biologics) або «відтворений біологічний препарат» (follow-on biologics). Зараз в Японії використовують «відтворений біологічний препарат» (follow-on biologic), Індії – «біоподібний біологічний препарат» (biosimilar biologic), Бразилії – «біологічний продукт» (biologic product), а Російській Федерації – «біоаналог».

В Україні законодавчо визначено поняття «подібний біологічний ЛЗ (БС)» – біологічний ЛЗ, подібний щодо якості, ефективності та безпеки до зареєстрованого референтного біологічного засобу, період патентного захисту якого закінчився. Подібність якості, ефективності і безпеки такого ЛЗ до референтного біологічного засобу має бути доведена відповідними порівняльними дослідженнями з якості, порівняльними доклінічними та клінічними дослідженнями [23, 24].

Виробництво

Виробництво біологічних ЛЗ, зокрема інсулінів, потребує вищого рівня інженерних та виробничих вимог. БС – це сучасні ЛЗ на основі білків, отриманих шляхом біологічного синтезу в клітинах дріжджів і бактерій [16], які складно повністю охарак-

теризувати за допомогою доступних на сьогодні аналітичних методів [14], тому вони демонструють більшу гетерогенність, що ускладнює їх стандартизацію. Висока молекулярна маса та складна гетерогенна структура БС може призвести до підвищення імуногенного ризику. Як фізична, так і хімічна нестабільність можуть спричинювати втрату БС його активності і створювати потенціал для токсичності та імуногенності. Нестабільність може мати місце під час виробництва, на стадії очистки, формуляції або зберігання, а також під час роботи з препаратом у процесі підготовки його до ін'єктування. Втрата або зміни протеїну не завжди можуть бути визначені лабораторними методами, тому для біотехнологічних ЛЗ є критичним суворий контроль процесу (технології і її виконання), а також зберігання і підготовка до застосування. Хімічна нестабільність може мати місце коли первинна структура протеїну визначається пептидним ланцюжком, який піддається деградації і розчепленню хімічними реакціями [25].

Інсулін був першим розробленим біофармацевтичним ЛЗ, який використовують донині. БСІнс – це біологічний ЛЗ, дуже схожий на референтний (оригінальний) інсулін. Вони мають однакову амінокислотну послідовність (первинну структуру), а також таку саму вторинну та третинну структуру, але не можуть вважатися точними копіями (рис. 1).

У наш час більшість інсулінів виробляється за технологією рекомбінантної ДНК [26]. Жодна форма людського інсуліну більше не захищена патентом. В останні роки термін дії патентів на декілька аналогів інсуліну (відносно нове покоління інсуліну в терапії ЦД) закінчився також, що відкрило шлях для виходу на ринок БС – аналогів інсуліну [27].

Цикл виробництва біотехнологічним шляхом молекули інсуліну триває від 6 до 9 місяців. Одержання інсуліну включає такі стадії: 1) підготовка відрізка ДНК, що кодує молекулу інсуліну (вектора) із клітин людського організму; 2) вибір «господаря», тобто тих клітин, у ДНК яких буде інтегровано вектор і потім вироблятимуть інсулін. Зазвичай, це бактерії (*Escherichia coli*) або гриби (*Saccharomyces cerevisiae* або *Pichia pastoris*); 3) перенесення векторної ДНК до генетичного апарату «господаря»; 4) відбір клітин, що містять рекомбінантну ДНК, та виділення спеціалізованої клітинної лінії; 5) культивування клітин в особливому живильному середовищі, в якому напрацьовуються продукти їхньої життєдіяльності, зокрема білок, закодований векторною ДНК; 6) вилучення та очищення продукту від С-пептиду (при використанні *Escherichia coli*); 7) формування вторинної структури інсуліну (у разі використання *Escherichia coli*); 8) очищення та концентрація одержаного інсуліну з використанням кристалізації, хроматографії, ліофілізації; 9) виготовлення лікарського засобу [11].

Процес виробництва може суттєво відрізнятись між компаніями. Будь-які відхилення в технології виробництва можуть призвести до отримання інсуліну з відмінними від оригінального ЛЗ властивостями навіть за ідентичності первинної амінокислотної послідовності білка [28]. Референтні ЛЗ та БС виробляють партіями, тому мінливість може виникати не тільки між різними продуктами, але й між партіями одного і того самого продукту, тому потрібен додатковий контроль, щоб мінімізувати мінливість партій ЛЗ. Але процедура, яка зобов'язує виробників продемонструвати регуляторним органам, що вони будуть підтримувати належну якість від партії до партії, у багатьох випадках нестандартизована, непрозора і недоступна для незалежної оцінки [29].

Виробник БС мусить мати весь обсяг даних щодо кожного етапу біотехнологічного циклу – від власного банку клітин та процесу виробництва, включаючи найважливіші проміжні продукти, до системи внутрішнього контролю та стандартів кінцевого продукту. Але виробник БС не має повної інформації щодо оригінального

біологічного ЛЗ (банку клітин, проміжних продуктів, референтних стандартів, поетапних методів аналізу). Виробник БС створює і патентує свій варіант одержання рекомбінантної ДНК, свій штам клітин, живильне середовище для клітинної культури та ін. Саме тому БС не можуть повністю відтворювати оригінальні біологічні ЛЗ, отже, висока ймовірність відмінностей в ефективності та безпеці БС та референтних біологічних ЛЗ.

Сьогодні фармацевтична промисловість працює над тим, щоб надати остаточні та відтворювані дані про фармакокінетику та фармакодинаміку БС порівняно з референтним ЛЗ, а також вичерпні дані, що демонструють прийнятну мінливість від партії до серії та ефективне використання в пристроях для доставки ЛЗ (шприц-ручки, помпи).

В Україні препаратами інсулінів забезпечують вітчизняні фармацевтичні підприємства ПрАТ «Індар», АТ «Фармак», спільне підприємство Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ (Німеччина)/ТОВ «Фарма Лайф» (Україна) та іноземні компанії А/Т Ново Нордиск (Данія), Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ (Німеччина), Ліллі Франс (Франція) та БІОТОН С.А. (Польща), які є світовими лідерами у виробництві інсулінів. Необхідно вказати, що продукція вітчизняних компаній (ПрАТ «Індар») постачається в інші країни світу, а АТ «Фармак», окрім того, ще й вивів на ринок БС Інс гларгін – Айлар у 2017 р. [6], який за даними українських дослідників [30], має еквівалентну ефективність у пацієнтів із референтним препаратом Лантус СолоСтар (Sanofi-Aventis).

Регуляторна політика біосимілярів

Нормативні вимоги до БС є більш складними, чим для реєстрації генериків, для яких необхідна демонстрація фармацевтичної та біоеквівалентності. Основна мета процесу реєстрації – встановити подібність із референтним ЛЗ із погляду безпеки, чистоти та ефективності.

У Європейському Союзі (ЄС) у 2003 р. було створено правову базу для схвалення БС, і ЕМА у 2006 р. став першим регулюючим органом, який встановив основу для реєстрації БС і розробив загальні рекомендації, а також рекомендації, специфічні для БС Інс [31]. Це правове регулювання в Європі зазначено в різних нормативних документах та керівних принципах, включаючи Регламент ЄС 1235/2010 [32], Директиву 2010/84/EU [33] щодо фармаконагляду та документи, які розроблено ВООЗ [22, 34]. ВООЗ опублікувала рекомендації щодо нормативної оцінки БС ще у 2009 р., що сприяло розвитку та зближенню нормативно-правової бази [35].

Сьогодні ЕМА відповідає за оцінку більшості заявок на ринку БС, перш ніж вони можуть бути зареєстровані та реалізовані в країнах ЄС. БС має бути схвалено регулюючим органом відповідно до специфічного способу, який встановлює порівнянність із погляду безпеки, якості та ефективності. Вимоги для демонстрації біоподібності визначаються різними регулюючими органами – більшість із них засновані на вимогах, встановлених ЕМА та FDA [35, 36].

Для реєстрації БС у Європі до ЕМА необхідно надавати повне досьє з якості, яке має супроводжуватися відповідними даними, що підтверджують їх порівнянність з референтним ЛЗ. Дані порівняння БС із референтним ЛЗ є додатковим елементом стандартних вимог до досьє з якості, та розглядаються окремо від даних, представлених у повному досьє. БС мають виробляти та контролювати у відповідності з власною розробкою. Більшість регуляторних агенцій вимагають, щоб референтний ЛЗ, що використовують для порівняння, вже був схвалений їхнім агентством [35].

Процес реєстрації БС є доволі складним у будь-якій країні, оскільки потребує додаткових дороговартісних досліджень якості, демонстрації біоеквівалентності, подібності тощо. Залежно від очікуваних побічних ефектів ЛЗ, для його реєстрації

можуть знадобитися дослідження активності на біологічних моделях, токсикологічні дослідження зі застосуванням багаторазових доз (на тваринах відповідного виду тощо) та визначення імуногенності [37].

Перший БСІнс було зареєстровано ЕМА у 2014 р. [28], а FDA у США – у 2015 р., але перший взаємозамінний БСІнс було затверджено FDA лише у 2021 р. [38].

БСІнс реєструють відповідно до тих самих стандартів фармацевтичної якості, безпеки та ефективності, що застосовують до всіх біологічних ЛЗ, схвалених у ЄС, які оновлено у 2019 р. Протягом останніх років ЕМА розробила декілька документів для регулювання БС, які доступні на їхньому сайті, включаючи: інформацію для пацієнтів та медичних працівників; розробку та схвалення БС в ЄС; регуляторні настанови [16]. Нова «Настанова з БС для працівників охорони здоров'я» поліпшує розуміння БС [17], а «Інформація для пацієнтів щодо біосимілярів» [39] відповідає на більшість питань.

Регуляторну базу реєстрації БС в Україні гармонізовано з європейським законодавством. У період 2013–2014 рр. Державним експертним центром МОЗ України розроблено та затверджено блок нормативних документів щодо всього спектра питань, пов'язаних із фармацевтичною розробкою, визначенням якості та стабільності БС, принципів доклінічного та клінічного вивчення біосимілярів [40]:

Нормативна база України щодо біосимілярів

- Лікарські засоби подібні біологічні лікарські препарати, що містять як активні речовини протеїни, отримані біотехнологічним шляхом СТ-Н МОЗУ 42-8.0:2013
- Випробування стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів
- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 «Лікарські засоби. Випробування стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів»
- Наказ МОЗ України від 04. 01. 2013 р. № 3 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 29. 06. 2003 р. № 358 «Про затвердження форми та опису реєстраційного посвідчення на лікарський засіб»
- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.0:2013 «Лікарські засоби. Подібні біологічні лікарські препарати, що містять як активні речовини, протеїни, отримані біотехнологічним шляхом»
- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.1:2013 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка біотехнологічних та біологічних продуктів».
- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.3:2013 «Лікарські засоби. Специфікації: методи випробувань та критерії прийнятності для біотехнологічних/біологічних продуктів (ICH Q6B)».
- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.4:2013 «Лікарські засоби. Порівнянність біотехнологічних/біологічних продуктів при змінах у процесі їх виробництва (ICH Q5E)».
- Наказ МОЗ від 23. 07. 2015 р. № 460 «Про внесення змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення та затвердження Порядку перевірки матеріалів, доданих до заяви про державну реєстрацію окремих лікарських засобів, щодо їх обсягу».
- Морозов А. М., Ніколаєва В. В., Распутняк С. С. та ін. Загальні принципи доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібних лікарських засобів, які містять в якості активної субстанції білки, що отримані за допомогою біотехнологій: метод. рекомендації. МОЗ України. – Київ, 2012. – 71 с.
- Нестерчук М. М., Баула О. П., Гамазін Ю. О. та ін. Особливості біологічних/біотехнологічних продуктів та біосимілярів: метод. рекомендації. – Київ, МОЗ України, Державний експертний центр. – 2013. – 38 с.

Хоча кількість досліджень щодо БСІнс збільшується, недостатньо даних клінічних та експериментальних досліджень щодо того, чи призведе ця менш точна копія до клінічно значущих відмінностей між референтним ЛЗ та БСІнс із погляду початку

захворювання, дії та її тривалості, піка ефекту дії, ефективності та побічних ефектів. Теоретично, навіть дуже невеликі відмінності між оригінальним інсуліном та БСІнс можуть суттєво впливати на біодоступність, зв'язування з рецепторами та тривалість дії. Ці ефекти можуть призвести до різних глікемічних ефектів, ефективності (і, отже, дозування) та зниження стабільності [16].

У країнах із низьким і середнім рівнем доходу вихід БСІнс на ринок обмежений через брак досвіду для оцінки якості, безпеки та ефективності [27, 35]. Тому у 2019 р. ВООЗ запустила Програму попередньої кваліфікації інсуліну людини, яка має намір забезпечити регуляторний шлях для розширення доступу до людського інсуліну в країнах з обмеженими ресурсами [41]. ВООЗ також прагне працювати з національними регулюючими агенціями для сприяння оцінці та національній реєстрації БСІнс, зокрема через процедуру спільної реєстрації для полегшення процесу [42].

У 2021 р. ВООЗ включила аналоги інсуліну до Переліку основних ЛЗ та Списку основних ЛЗ для дітей, щоб сприяти участі виробників БСІнс у Програмі попередньої кваліфікації ВООЗ. Це може призвести до посилення ринкової конкуренції та поліпшення доступності інсуліну [27].

Взаємозамінність і заміщення біосимілярів

З огляду на обмежені дані щодо порівняльної безпеки та ефективності, необхідно уважно розглянути питання щодо заміни (переведення) оригінальних ЛЗ на БС та заміни в лікуванні пацієнта з одного БС на інший.

Взаємозамінність нових інсулінів є ключовим фактором як для пацієнтів, так і для системи охорони здоров'я, але важливо розуміти, що опис БС не означає, що вони є взаємозамінними [10]. Підтвердження біоподібності не означає взаємозамінності чи особливо заміни (автоматична заміна референтного ЛЗ без згоди лікаря, наприклад, фармацевтом) [43].

Правила та Положення щодо взаємозамінності та заміни визначаються не всіма регулюючими органами, які реєструють БС. Щоб отримати позначення «замінний», регулюючому органу потрібне додаткове дослідження для оцінки впливу заміни оригінального ЛЗ на БС на безпеку та ефективність. Взаємозаміщення (заміщення) – це термін, який використовують у тому випадку, коли БС можна застосувати замість референтного ЛЗ. Цей процес, коли рецепт або замовлення, виписані для одного ЛЗ, замінюються іншим біоподібним ЛЗ, може відбуватися автоматично або вимагати дозволу особи, яка виписала рецепт.

ЕМА не регулює взаємозамінність – заміну референтного ЛЗ на його БС, це належить до компетенції держав-членів ЄС, але більшість національних регуляторних агенцій не мають нормативних положень щодо взаємозамінності [44]. Проте в опублікованій ЕМА та Європейською комісією «Настанові для працівників охорони здоров'я щодо БС» обговорюється політика взаємозамінності та заміни БС [17]. Згідно з цим документом, «Лікарі, які призначають ліки, мають бути впевнені у використанні біологічних ЛЗ (включаючи БС) для всіх затверджених показань, оскільки вони для ліків надаються на основі доказових наукових даних».

Регуляторна база FDA визначає, що ЛЗ, схвалений як БС, може бути призначений замість референтного ЛЗ, схваленого FDA. Однак він має бути призначений лікарем та в рецепті має бути зазначено конкретну назву БС. Взаємозамінний БС має відповідати всім критеріям біоподібності до референтного ЛЗ, зареєстрованого FDA, а також має містити дані, які показують, що запропонований взаємозамінний біологічний продукт, як очікується, буде мати однаковий або подібний клінічний результат, що й референтний ЛЗ у будь-якого пацієнта [21].

Перший взаємозамінний БСІнс (інсулін гларгін) було схвалено FDA у 2021 р. із такою приміткою – «замінний біоподібний препарат може бути замінений референтним ЛЗ без втручання лікаря» [38].

Деякі міжнародні організації працюють над випуском інструкцій щодо взаємозамінності БС. Так, Комітет експертів ВООЗ із вибору та використання основних ЛЗ рекомендує вважати БС гарантованої якості взаємозамінними з референтними ЛЗ, включеними до Переліку основних ЛЗ. Ці БС гарантованої якості мають відповідати вимогам відбору та закупівлі на рівні країни [45].

Що стосується призначення БС off-label (не за офіційними показаннями), не відомо, чи можливо в такому разі екстраполювати дані з досліджень, у яких ці ЛЗ підтвердили ефективність. У Європі подібна екстраполяція дозволена з таким формулюванням: якщо БС та оригінальний ЛЗ є подібними за одним показанням, то вони, ймовірно, будуть подібні й за іншим. Проте, якщо механізм дії для різних показань відрізняється, можуть знадобитися додаткові клінічні дані для оцінки того, чи підлягає БС застосуванню off-label.

Важливим питанням у дискусії про безпеку заміни (переведення) пацієнта на БС є залучення як лікаря, так і самого пацієнта до спільного вирішення лікувальної тактики, оскільки деякі науковці [46] вважають, що як пацієнт, так і лікар мають відповідально ставитися до прийняття терапевтичних рішень. Важливо враховувати думку пацієнта, а також аналізувати дані з відкритих досліджень нових БС, оскільки може з'явитися додаткова інформація, отримана в більших популяціях. Більш того, пацієнт має бути проінформований про природу БС, включно з суворим процесом їх реєстрації і наявних доказів щодо їх якості, ефективності й безпеки.

Міжнародна діабетична федерація (IDF) підкреслює, що хворих на ЦД, які добре піддаються лікуванню інсуліном, не слід переводити на іншу форму (включаючи БСІнс), якщо немає вагомих клінічних причин і доказів взаємозамінності [28]. Також працівники охорони здоров'я, зокрема фармацевти, мають надавати хворим на ЦД чітку та достатню інформацію щодо їх лікування, зокрема БСІнс. Якщо лікар хоче хворому замінити референтний інсулін на БСІнс, він має чітко представити обґрунтування, при цьому лікарі мають враховувати переваги хворого на ЦД щодо введення інсуліну, коли розглядають можливість заміни з референтного інсуліну на БСІнс.

Це відповідає стратегії, яку зафіксовано у підсумковому документі Конференції ООН зі сталого розвитку, «Ріо + 20»: «здатність людей впливати на своє життя та майбутнє, брати участь у прийнятті рішень та висловлювати свої занепокоєння є основоположним для сталого розвитку» [47]. Також ВООЗ розробило документ «Нічого для нас без нас» щодо залучення людей, які живуть із неінфекційними хворобами, до прийняття рішень у галузі охорони здоров'я [48].

Міжнародна діабетична федерація, підкреслюючи значну роль фармацевта у діабетологічній команді, зазначає в своїх рекомендаціях, що фармацевти мають бути добре проінформовані про лікарські форми інсуліну, зокрема і БСІнс. Також фармацевти мають контактувати з лікарем, який призначає препарат, у разі заміни референтного інсуліну на БСІнс, щоб відстежувати оцінку клінічних результатів лікування (якщо заміна дозволена фармацевтами на законодавчому рівні) [28].

В Україні фармацевти мають відпускати препарати інсуліну, зокрема і БСІнс, точно у відповідності з виписаним лікарем ЛЗ, торгіву назву якого зазначено у рецепті.

Лікарі та хворі на ЦД мають повідомляти про будь-які побічні реакції на БСІнс (та будь-які інші ліки) в спеціальні органи, зокрема фармацевтам в аптеці як одному із ланцюгів фармаконагляду.

Перспективи та потенціал біосимілярів інсуліну

Темпи зростання ринку БСІнс дуже повільні порівняно з іншими терапевтичними напрямками. Високий рівень складності у виробництві БСІнс передбачає їх більш сувору нормативну оцінку порівняно з генериками, включаючи необхідність клінічних випробувань, що значно збільшує витрати та терміни виходу біоподібних препаратів на ринок [29, 31].

У Європі вони становили лише 4% загального ринку інсулінів у 2020 р. – через 6 років після реєстрації першого БСІнс [49]. Частково це пов'язано з тим, що лише кілька компаній випускають БСІнс, а у багатьох країнах їх фактично продають власники оригінального патенту. Інші потенційні виробники, схоже, не виходять на ринок через невеликий ринок інсуліну, домінування основних компаній, захист інтелектуальної власності та ексклюзивність ринку інсулінів на спеціальних пристроях постачання (шприц-ручки, помпи), нормативні вимоги та вимоги до технології [27].

Відсутність ринкової конкуренції та бар'єри для виходу на ринок БСІнс призводять до неоднозначного впливу на ціни та витрати. Завдяки більшій присутності на ринку БСІнс гарантованої якості можна досягти зниження цін і збільшення доступу, що може призвести до значної економії для систем охорони здоров'я та пацієнтів із ЦД (якщо вони відшкодовують інсулін повністю/частково самостійно).

Конкуренція БС може дати переваги системам охорони здоров'я, оскільки, як очікується, наявність більшої кількості альтернатив лікування поліпшить доступ пацієнтів до біологічних ЛЗ із доведеною якістю. Сьогодні БС є невід'ємною частиною ефективних біологічних ЛЗ у лікуванні, яке доступне, наприклад, у ЄС та підкріплене гарантіями безпеки пацієнтів [17].

Відповідно до Стратегії ЕМА (Regulatory Science Strategy to 2025) необхідно сприяти доступності та підтримці впровадження біосимілярів у системах охорони здоров'я, зокрема за рахунок подальшого розроблення стратегічних комунікаційних кампаній для працівників охорони здоров'я та пацієнтів для зміцнення довіри та впевненості [53].

БСІнс, якщо вони доступні, в основному дешевші, ніж референтні ЛЗ – із різницею в ціні від 2% до 25% [50], а у США БСІнс зазвичай випускають із цінами на 15–35% нижчими, ніж на референс-продукти [51].

Хоча очікується, що БСІнс можуть призвести до фінансової економії, але це залежить від політики ціноутворення, відшкодування, взаємозамінності та заміни. Існують неоднозначні дані щодо того, чи приводять БСІнс до фінансової економії на практиці, оскільки на це впливає не тільки політика ціноутворення та відшкодування, а й політика взаємозамінності та заміни. У Великобританії Національна служба охорони здоров'я заощадила 900 000 фунтів у період 2015–2019 рр., замінивши деякі рецепти референтного інсуліну гларгін на БСІнс гларгін. Однак ці заощадження становили лише 3,42% потенційної економії, у разі якщо всі рецепти було б виписано на БСІнс [52].

Користь БСІнс не буде реалізована повною мірою, якщо медичні фахівці та пацієнти не будуть довіряти БС при отриманні об'єктивної інформації, вони мають бачити, що переваги БСІнс значно переважають будь-який ризик. Це вимагає суворих регуляторних процесів для забезпечення найвищого рівня якості БСІнс.

Незважаючи на перешкоди розвитку, регулювання, проблем унікального патенту, взаємозамінності БСІнс, ймовірно, вони стануть широко доступними в найближчі роки і матимуть значний вплив на лікування ЦД. Але особливості будови, синтезу та виробництва біологічних ЛЗ вимагають ретельного підходу до оцінки їхньої якості, ефективності та безпеки.

Таким чином, БСІнс можуть стати альтернативою існуючим біологічним ЛЗ, які втратили патентний захист, шляхом збільшення доступності ЛЗ, що може призвести до посилення ринкової конкуренції та доступу для пацієнтів. Тому для працівників охорони здоров'я, які задіяні в лікуванні та фармацевтичному забезпеченні хворих на ЦД, важливо мати сучасні знання щодо БСІнс для надання медичної та фармацевтичної допомоги пацієнтам на відповідному рівні.

Висновок

На підставі аналізу сучасної інформації відносно БС та БСІнс у світі та Україні наведено узагальнення щодо термінології, аспектів виробництва, регуляторної бази, взаємозамінності, перспективності БСІнс для лікування ЦД та заміни оригінальних ЛЗ на БСІнс. Означено потенційний вплив БСІнс на пацієнтів і системи охорони здоров'я та важливість обізнаності щодо БСІнс працівників охорони здоров'я, зокрема фармацевтів як частини діабетологічної команди.

Reference

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. – Brussels, Belgium, 2021. – URL: <https://www.diabetesatlas.org>
2. Green A., Hede I., Patterson C. et al. Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults // *Diabetologia*. – 2021. – V. 64. – P. 2741–2750. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05571-8>
3. Addressing the Challenge and Constraints of Insulin Sources and Supply (ACCISS): research findings. – Amsterdam: Health Action International. – URL: haiweb.org/what-we-do/acciss/research-findings/
4. Posylkina O. V., Litvinova O. V. Perspektyvy rozrobky i klinichnoho vykorystannia biosymiliariv v Ukraini // *Klinichna farmatsiia*. – 2014. – № 18 (1) – S. 11–17.
5. Beran D., Ewen M., Lepeska M., Laing R. Access to insulin: current challenges and constraints – update March 2017. – Amsterdam: Health Action International, 2017. – 32 p.
6. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Farmatsevychnе zabezpechennia preparatamy insulynu v Ukraini za 2016–2021 rr. // *Farmats. chasopys*. – 2021. – № 2. – S. 55–64. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.2.12176>
7. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Farmatsevychnа dopomoha khvorym na tsukrovyy diabet shchodo zberihannia preparativ insulynu // *Farmats. zhurn*. – 2019. – № 5. – S. 21–34. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.03>
8. Haines S., Neumiller J. Understanding insulin management: Role of the pharmacist // *American Pharmacists Association, PharmacyToday*. – 2014. – V. 20, N 3. – P. 85–95.
9. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Study of training priorities for providing pharmaceutical care to people with diabetes mellitus in Ukraine // *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe*. – 2019. – V. 48, N 4. – P. 72–78.
10. White J., Goldman J. Biosimilar and follow-on insulin: the ins, outs, and interchangeability // *J. Pharmacy Technol.* – 2019. – V. 35, N 1. – P. 25–35. <https://doi.org/10.1177/8755122518802268> journals.sagepub.com/home/pmt
11. Bezdetko N. V. Byosymyliary analogov ynsulyna: chto neobkhodymo znat klynytsystu // *Ukr. med. chasopys*. – 2016. – T. 1, № 111. – S. 35–41.
12. Holovach Y. Iu. Vopros bezopasnosti byosymyliarov analogov ynsulyna: fakty y opaseniya // *Endokrynolohiia*. – 2017. – T. 22, № 2. – S. 139–145.
13. The Commission of the European Communities (2003) Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community coderefering to medicinal products for human use // *Official J. Eur. Union*. – 2003. – L159. – P. 46–94.
14. Matvyeyeva O. V., Blikhar V. Ye., Yaychenya V. P. Biosymilyary. The issue of security of their application // *Ukr. med. chasopys*. – 2012. – T. 1, № 87. – S. 26–30.
15. Morozov A. M., Nikolayeva V. V., Rasputnyak S. S. et al. General principles of preclinical and clinical studies of similar biological medicinal products containing active substances as proteins obtained using biotechnologies: metod. rekomendatsiyi. – Kyiv, MOZ Ukrayiny. – 2012. – 71 p.
16. EMA. Biosimilars: a overview. – URL: http://www.researchgate.net/publication/228730641_Biosimilars_an_overview
17. EMA. Biosimilars. Information guide healthcare professionals. – URL: www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf
18. EMA. Guideline on similar biological medicinal products. 2014. – URL: www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview
19. The Commission of the European Communities (2003) Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use // *Official Journal of the European Union*. – 2003. – L159. – P. 46–94.

20. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use // In Official Journal of the European Union. – 2001. – L311. – P. 67–128.
21. FDA. Section 7002(b)(3) of the Affordable Care Act, adding section 351(i)(2) of the PHS Act. – URL: <https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/biosimilars>
22. Guidelines on valuation of similar biotherapeutic products. – WHO, 2009. – 34 p.
23. Nakazi MOZ Ukrainy vid 04. 01. 2013 r № 3 «Pro vnesennia zmin do nakazu Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 26 serpnia 2005 r. № 426 ta vyznannia takymy, shcho vtratyly chynnist, deiaki z nakaziv MOZ Ukrainy z pytan reiestratsii likarskykh zasobiv»
24. Nakazu MOZ Ukrainy vid 23. 07. 2015 r. № 460 «Pro vnesennia zmin do Poriadku provedennia ekspertyzy reiestratsiinykh materialiv na likarski zasoby, shcho podaiutsia na derzhavnu reiestratsiiu (perereiestratsiiu), a takozh ekspertyzy materialiv pro vnesennia zmin do reiestratsiinykh materialiv protiahom dii reiestratsiinoho posvidchennia ta zatverdzhennia poriadku perevirky materialiv, dodanykh do zaiavy pro derzhavnu reiestratsiiu okremykh likarskykh zasobiv, shchodo yikh obsiahu».
25. *Herasyanchuk T. V.* Pytania yakosti biolohichnykh/biofarmatsevtichnykh LZ ta imunohenist / DP Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy. – URL: www.dec.gov.ua/wp-content
26. International Diabetic Federation. Insulin. – URL: www.idf.org/worlddiabetesday/toolkit/pwd/insulin
27. Keeping the 100-year-old promise: making insulin access universal. – WHO, 2021.
28. International Diabetes Federation Europe. Position paper on biosimilars in the treatment of people with diabetes. – URL: www.idf.org/images/IDF_Europe_Position_on_Biosimilars.pdf
29. *Perrin C., Even M., Beran D.* The role of biosimilar manufacturers in improving access to insulin globally // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2017. – V. 5, N 8. – P. 578. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30218-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30218-8)
30. *Vlasenko M. V.* Porivnialne doslidzhennia oryhinalnykh biopreparativ i biosymiliariiv // *Diabetologia.* – 2018. – T. 7, № 1. – S. 5–12.
31. Committee for Medicinal products for Human Use Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues, 2015, EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. – URL: www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en-0.pdf
32. Regulation (EU) N1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, regulation (EC) N726/2004. – URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0001:0016:EN:PDF>,
33. Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. – URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF>
34. Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as Similar Biotherapeutic Products, Technical Report Series N°1004. – WHO, 2016. – URL: http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/similar_biotherapeutic_products/en/
35. *Kang H-N., Thorpe R., Knezevica I. et al.* The regulatory landscape of biosimilars: WHO efforts and progress made from 2009 to 2019 // *Biologicals.* – 2020. – N 65. – P. 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2020.02.005>
36. *Bansal A., Shukla V., Chauhan S.* A comprehensive study of regulatory compliance for biosimilars in US, EU, and India // *Intern. J. Drug Regulatory Affairs.* – 2019. – V. 7, N 2. – P. 17–34. <https://doi.org/10.22270/ijdra.v7i2.313>
37. *Dzhus M. B.* Biosymiliary: terra incognita chy nova nadiia dlia patsiientiv? // *Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia».* – 2019. – № 4 (449). – S. 70–72.
38. FDA approves first interchangeable biosimilar insulin product for treatment of diabetes. – 2021. – URL: www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-interchangeable-biosimilar-insulin-product-treatment-diabetes
39. EMA. Biosimilar Medicine. Information on biosimilar medicines for patients 2016. – URL: www.ema.europa.eu
40. *Nesterchuk M. M., Baula O. P., Hamazin Yu. O. ta in.* Features of biological/biotechnological products and biosimilars: metod. rekomendatsiyi. – Kyiv: MOZ Ukrayiny, Derzhavnyi ekspertnyi tsentr, 2013. – 38 p.
41. WHO prequalification of medical products (IVDs, medicines, vaccines and immunization devices, vector control) – human insulin. – Geneva: WHO, 2019. – URL: extranet.who.int/pqweb/medicines/human-insulin
42. WHO collaborative procedure for accelerated registration. – Geneva: WHO, 2021. – URL: extranet.who.int/pqweb/medicines/collaborative-procedure-accelerated-registration
43. *Heinemann L., Khatami H., McKinnon R., Home P.* An overview of current regulatory requirements for approval of biosimilar insulins // *Diabetes Technol Ther.* – 2015. – V. 17, N 7. – P. 510–526. <https://doi.org/10.1089/dia.2014.0362>
44. *O'Callaghan J., Barry S., Bermingham M. et al.* Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2019. – V. 75, N 1. – P. 1–11.
45. Executive summary: the selection and use of essential medicines 2021. Report of the 23rd WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. – Geneva: WHO, 2021. – URL: www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.01

46. Kay J., Schoels M., Dörner T. et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases // *Ann. Rheum. Dis.* – 2018. – V. 77, N 2. – P. 165–174. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211937>
47. Rio plus 20 OHCHR's Key Messages. – URL: www.ohchr.org/Documents/Events/Rio20/Rio+20OHCHRPositions20.pdf
48. Nothing for us, without us: opportunities for meaningful engagement of people living with NCDs. – Geneva: WHO, 2021. – 93 p. – URL: www.who.int/publications/i/item/nothing-for-us-without-us-opportunities-for-meaningful-engagement-of-people-living-with-ncds
49. Troein P., Newton M., Scott K. The impact of biosimilar competition in Europe. IQVIA, 2019. – URL: ec.europa.eu/health/sites/default/files/human-use/docs/biosimilar_competition_en.pdf
50. Ewen M., Joosse H., Beran D., Laing R. Insulin prices, availability and affordability in 13 low-income and middle-income countries // *BMJ Glob. Health.* – 2019. – V. 4, N 3. – P. e001410. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2019-001410>
51. Levy J., Chowdhury Z., Socal M. et al. Changes associated with the entry of a biosimilar in the insulin glargine market // *JAMA Intern. Med.* – 2021. – V. 181, N 10. – P. 1405–1407. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.2769>
52. Agirrezabal I., Sanchez-Iriso E., Mandar K. et al. Real-world budget impact of the adoption of insulin glargine biosimilars in primary care in England (2015–2018) // *Diabetes Care.* – 2020. – N. 43. – P. 1767–1773. <https://doi.org/10.2337/dc19-2395>
53. EMA. Regulatory Science Strategy to 2025. – URL: ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/regulatory-science-strategy#regulatory-science-strategy-to-2025-section

Надійшла до редакції 3 січня 2022 р.
Прийнято до друку 18 січня 2022 р.

І. О. Власенко ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>),

І. В. Ніженковська ² (<https://orcid.org/0000-0001-5065-3147>)

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

БІОСИМІЛЯРИ ІНСУЛІНІВ У МІЖНАРОДНІЙ ТА ВІТЧИЗНЯНІЙ ПРАКТИЦІ ФАРМАЦЕВТА

Ключові слова: біосиміляр, референтні препарати, біосиміляр інсуліну, цукровий діабет, фармацевт
А Н О Т А Ц І Я

В Україні хворі на цукровий діабет отримують препарати інсулінів, зокрема і біосиміляри інсуліну, в аптечних закладах, тому фармацевти мають підвищувати знання щодо біосимілярів інсуліну, оскільки вони стануть більш доступними в найближчі роки.

Метою роботи стало узагальнення сучасної інформації щодо біосимілярів інсуліну.

Матеріали дослідження – інформація баз даних регуляторних органів та наукові публікації щодо біосимілярів. Застосовували контент-аналіз, бібліосемантичний, аналітичний, узагальнюючий аналізи.

Термінологія, що стосується відтворених біологічних лікарських засобів (біосимілярів), відрізняється залежно від регулюючого органу або країни, яка контролює реєстрацію препаратів. Інсулін був першим розробленим біофармацевтичним лікарським засобом. Для реєстрації біосимілярів необхідно встановити подібність із референтним лікарським засобом із погляду безпеки, чистоти та ефективності. Правове регулювання біосимілярів та вимоги для демонстрації біоподібності зазначено в різних нормативних документах, розроблених ЕМА та ВООЗ. Регуляторну базу реєстрації біосимілярів в Україні гармонізовано з європейським законодавством. Правила щодо взаємозамінності визначаються не всіма регулюючими органами, які реєструють біосиміляри. Міжнародна діабетична федерація, підкреслюючи роль фармацевта зазначає, що вони мають бути добре поінформовані про форми інсуліну, зокрема і біосиміляри. В Україні фармацевти мають відпускати препарати інсуліну, зокрема і біосиміляри, точно у відповідності з рецептом, в якому зазначено торгову назву інсуліну (або біосимілярів). Біосиміляри інсуліну можуть стати альтернативою оригінальним інсулінам, які втратили патентний захист, шляхом збільшення доступності лікарських засобів, що може призвести до посилення ринкової конкуренції та доступу для пацієнтів.

На підставі аналізу сучасної інформації відносно біосимілярів наведено узагальнення щодо їх термінології, аспектів виробництва, регуляторної бази, взаємозамінності, перспективності в лікуванні цукрового діабету та заміни ними оригінальних інсулінів. Означено потенційний вплив біосимілярів інсуліну на пацієнтів і системи охорони здоров'я та важливість обізнаності фармацевтів як частини діабетологічної команди щодо цих препаратів.

И. А. Власенко ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>),

И. В. Ниженковская ² (<https://orcid.org/0000-0001-5065-3147>)

¹ *Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ*

² *Національний медичний університет імені А. А. Богомольця, м. Київ*

БИОСИМИЛЯРЫ ИНСУЛИНОВ В МЕЖДУНАРОДНОЙ И ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ПРАКТИКЕ ФАРМАЦЕВТА

Ключевые слова: биосимиляр, референтные препараты, биосимиляр инсулина, сахарный диабет, фармацевт

АННОТАЦИЯ

В Украине больные сахарным диабетом получают препараты инсулина, в том числе и биосимиляры инсулина, в аптеках, поэтому фармацевты должны повышать знания об этих препаратах, поскольку они станут более доступными в ближайшие годы.

Целью работы стало обобщение современной информации о биосимилярах инсулина.

Материалы исследования – информация баз данных регуляторных органов и научные публикации о биосимилярах. Использовали контент-анализ, библиосемантический, аналитический, обобщающий анализы.

Терминология, относящаяся к воспроизводимым биологическим препаратам (биосимилярам), отличается в зависимости от регулирующего органа или страны, контролирующей регистрацию препаратов. Инсулин был первым разработанным биофармацевтическим препаратом. Для регистрации биосимиляров необходимо установить сходство с референтным препаратом с точки зрения безопасности, чистоты и эффективности. Правовое регулирование биосимиляров и требования для демонстрации биоидентичности указаны в различных нормативных документах, разработанных ЕМА и ВОЗ. Регуляторная база регистрации биосимиляров в Украине гармонизирована с европейским законодательством. Правила взаимозаменяемости биосимиляров определяются не всеми регулирующими органами, регистрирующими биосимиляры. Международная диабетическая федерация подчеркивая роль фармацевтов отмечает, что они должны быть хорошо информированы о формах инсулина, в том числе и биосимилярах. В Украине фармацевты должны отпускать препараты инсулина, в том числе и биосимиляры, точно в соответствии с рецептом, в котором указано торговое название инсулина (или биосимиляра). Биосимиляры инсулина могут стать альтернативой оригинальным инсулинам, потерявшим патентную защиту, путем увеличения доступности препаратов, что может привести к усилению рыночной конкуренции и доступа для пациентов.

На основании анализа современной информации о биосимилярах представлено обобщение относительно их терминологии, аспектов производства, регуляторной базы, взаимозаменяемости, перспективности в лечении сахарного диабета и замены ими оригинальных инсулинов. Определены потенциальное влияние биосимиляров инсулина на пациентов и системы здравоохранения, важность осведомленности фармацевтов как части диабетологической команды об этих препаратах.

I. O. Vlasenko ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>),

I. V. Nizhenkovska ² (<https://orcid.org/0000-0001-5065-3147>)

¹ *Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv*

² *Bogomolets National Medical University, Kyiv*

BIOSIMILAR INSULINS IN INTERNATIONAL AND DOMESTIC PRACTICE OF PHARMACIST

Key words: biosimilar, reference drugs, biosimilar insulin, diabetes, pharmacist

ABSTRACT

In Ukraine, people with diabetes receive insulin, including insulin biosimilars in pharmacies, so pharmacists should increase their knowledge about biosimilar because they become more available in the coming years.

The aim of the work was to summarize current information on insulin biosimilars.

Research materials – regulatory database information and scientific publications on biosimilars. Content analysis, bibliosemantic, analytical, generalizing analyzes were used.

The terminology related to reproducible biological drugs (biosimilars) is difference and it depend on the regulatory agency or the country that controls the approve of drugs. Insulin was the first biopharmaceutical drug which was developed. For approving biosimilars, it is necessary to establish similarity with the reference drug in terms of safety, purity and efficacy. Regulatory of biosimilars and requirements for demonstration the biosimilarity are specified in regulatory of the EMA and WHO. The regulatory of the approving of biosimilar in Ukraine is harmonized with European regulatory. The rules on interchangeability are not determined by all regulatory agency. The International Diabetes Federation emphasizes the role of the pharmacist, stating that they should be well informed about the forms of insulin, includes biosimilars. In Ukraine, pharmacists must dispense insulin, including biosimilars, exactly in accordance to the prescription in which the trade name of insulin (or biosimilars) is indicated. Insulin biosimilars can be an alternative to original insulins that have lost patent protection by increasing the availability of drugs, which can lead to increased market competition and access insulin for patients.

Based on the analysis of current information on biosimilars, generalizations about their terminology, aspects of manufacture, regulatory, interchangeability, prospects in the treatment of diabetes and their replacement of referens insulins are presented. The potential impact of biosimilar insulins to patients and the health care system was determinated. The importance of awareness of these drugs by pharmacists as part of the diabetic team are highlighted.

Електронна адреса для листування з авторами: vlasenkoiryna5@gmail.com

(Власенко І. О.)