

ОЦЕНКА БИОПОДОБИЯ ПРЕПАРАТОВ РИНГЛАР® (ООО «ГЕРОФАРМ», РОССИЯ) И ЛАНТУС® («САНОФИ–АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ», ГЕРМАНИЯ) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ЭУГЛИКЕМИЧЕСКОГО ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЧЕСКОГО КЛЭМПА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА: ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

© А.Ю. Майоров¹, Р.В. Драй², Т.Л. Каронова³, О.И. Авдеева^{2*}, И.Е. Макаренко², Е.О. Кокшарова¹, Е.Е. Мишина¹, Ю.А. Севастьянова², О.В. Афонькина²

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²ГК «Герофарм», Санкт–Петербург

³Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт–Петербург

ОБОСНОВАНИЕ. Профилактика развития микро- и макрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом (СД) стимулировала поиск аналогов инсулина, позволяющих максимально близко имитировать физиологическую секрецию инсулина у здоровых людей. Важную роль в полноценном обеспечении больных качественными препаратами инсулина занимают биосимиляры (биоаналоги референтных препаратов). В программу клинических исследований биоаналогов препаратов инсулина входят исследования фармакологии: фармакокинетики (ФК), фармакодинамики (ФД) и исследование клинической безопасности.

ЦЕЛЬ. Продемонстрировать, что РинГлар® (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и Лантус® («Санofi–Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия) имеют сопоставимые ФК- и ФД-профили, а также безопасность в условиях гиперинсулинемического эугликемического клэмп (ГЭК) у пациентов с СД 1 типа (СД1). Разрешение МЗ РФ № 150 от 03.03.2016.

МЕТОДЫ. В исследование были включены 42 больных СД1 в возрасте 18–65 лет. Дизайн исследования – двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной ФК и ФД. Инъекции исследуемых препаратов осуществляли после введения в эугликемию перед ГЭК в дозе 0,6 ЕД/кг однократно подкожно в переднюю брюшную стенку. В течение исследования проводили регулярный забор крови, в образцах определяли количество инсулина гларгин методом иммуноферментного анализа. Эти результаты использованы для расчета ФК-параметров и построения кривых «концентрация–время». На основании уровня гликемии корректировали скорость инфузии глюкозы, данные которой использованы для расчета ФД-параметров.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Препараты РинГлар® и Лантус® имеют сопоставимые ФК- и ФД-профили в условиях ГЭК у пациентов с СД1, а также идентичный профиль безопасности. Доверительные интервалы для отношений геометрических средних значений ФК-параметра $AUC_{ins.0-t}$ составил 81,02–120,62%, ФД-параметра AUC_{GIR0-t} – 85,43–115,64, что попадает в заданные нормативными документами границы 80–125% для установления сопоставимости между препаратами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. На основании проведенного клинического исследования препараты РинГлар® и Лантус® являются эквивалентными.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулин гларгин; биосимиляр; фармакокинетика; фармакодинамика; сопоставимость; скорость инфузии глюкозы; РинГлар; Лантус

EVALUATION OF BIOSIMILARITY OF RINGLAR® (GEROPHARM LLC, RUSSIA) AND LANTUS® (SANOFI–AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, GERMANY) USING THE EUGLYCEMIC HYPERINSULINEMIC CLAMP TECHNIQUE IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES: DOUBLE–BLIND RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

© Alexander Y. Mayorov¹, Roman V. Drai², Tatyana L. Karonova³, Olga I. Avdeeva^{2*}, Igor E. Makarenko², Ekaterina O. Koksharova¹, Ekaterina E. Mishina¹, Yulia A. Sevastyanova², Olena V. Afonkina²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Pharmaceutical Company Geropharm, Saint-Petersburg, Russia

³Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

BACKGROUND: Prevention of the development of micro- and macrovascular complications in patients with diabetes mellitus (DM) encouraged the search for insulin analogues that allow imitating, as close as possible, a normal physiological insulin secretion in healthy people. Biosimilars (bioanalogues of reference products) play an important role in the full provision with high-quality insulin medications throughout patients. The program of clinical trials of insulin bioanalogues includes pharmacology studies: pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD) and clinical safety research.

AIMS: To test whether RinGlar® (GEROPHARM LLC, Russia) and Lantus® (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Germany) have similar PK and PD profiles in a hyperinsulinemic euglycaemic clamp (HEC) setting in patients with type 1 diabetes mellitus. Permission of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 150 of 03/03/2016.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted in 42 patients with type 1 diabetes aged 18 to 65 years. A double-blind, randomized, crossover study of comparative PK and PD of drugs was chosen as a study design. The investigational products were injected after achieving a state of euglycemia before the HEC in a single dose of 0.6 U/kg subcutaneously into the subcutaneous fat of the anterior abdominal wall. During the study, regular blood sampling was performed, the amount of insulin glargine in the samples was determined by ELISA. The results are used to calculate the PK parameters and generate the concentration-time curves. The glucose infusion rate was corrected based on the measurement of glycemia. These data are used to calculate the PD parameters.

RESULTS: RinGlar® and Lantus® interventions have comparable PK and PD profiles in HEC setting in patients with type 1 diabetes. This is confirmed by the similarity of the main PK/PD parameters, PK/PD curves, and comparable safety. The confidence intervals of the geometric mean ratio were 81.02% – 120.62% for the PK parameter $AUC_{ins,0-t}$ and 85.43% – 115.64% for the PD-parameter AUC_{GIR0-t} , which fall within the specified limits of 80% – 125% to establish comparability between drugs.

CONCLUSIONS: Results of the clinical trial demonstrate the biosimilarity of the products RinGlar® and Lantus®.

KEYWORDS: *Insulin glargin; biosimilar; pharmacokinetics; pharmacodynamics; comparability; glucose infusion rate; RinGlar; Lantus*

Инсулин жизненно необходим для патогенетической терапии больных сахарным диабетом 1 типа (СД1). Его использование для лечения СД берет свое начало в 20-х гг. прошлого столетия. За столетнюю историю развития инсулинотерапии произошло значительное усовершенствование качества вводимых препаратов. В конце XX в. был получен высококачественный человеческий инсулин методом генной инженерии. Профилактика развития специфических сосудистых осложнений требует приближения показателей гликемии у больного СД к таковым у здоровых людей. Все это стимулирует поиск аналогов инсулина с новыми фармакологическими свойствами, позволяющими максимально близко имитировать нормальную физиологическую как базальную, так и стимулированную секрецию инсулина у здоровых людей.

Применяющиеся в течение многих лет препараты генно-инженерного инсулина человека пролонгированного действия (НПХ-инсулины) нельзя назвать оптимальными из-за длительных пиков, недостаточной длительности действия (12 ч), а также значительной вариабельности всасывания, определяющей лабильность показателей гликемии [1].

Начиная с 2000 г., в клинической практике стал применяться длительно действующий аналог инсулина – инсулин гларгин (Лантус®) производства компании Sanofi-Aventis. Инсулин гларгин получен методом рекомбинации ДНК бактерий вида *Escherichia coli* (штаммы K12). Инсулин гларгин отличается от человеческого инсулина добавлением двух остатков аргинина в конец В-цепи и заменой аспарагина на глицин в положении A21 [2]. Эти две модификации привели к созданию стабильной структуры, которая растворима в кислой среде при pH 4 (раствор инсулина гларгина во флаконе прозрачен) и об-

разует микропреципитаты при введении в подкожную клетчатку с нейтральным значением pH, за счет чего замедляется всасывание препарата. Добавление небольшого количества цинка стабилизирует образующиеся преципитаты, что приводит к дополнительному увеличению длительности действия препарата. В результате инсулин гларгин характеризуется замедленным поступлением в кровь без пиков концентрации в течение продолжительного времени – 24 ч [2].

Новый аналог человеческого инсулина – беспииковый пролонгированный инсулин гларгин способен обеспечить более близкий к физиологическому уровень базальной инсулинемии, что позволяет достичь целевых уровней углеводного обмена при одновременном снижении риска ночных гипогликемий. Анализируя данные многочисленных клинических исследований, можно сделать вывод, что применение инсулина гларгин у пациентов с СД1 позволило снизить уровень HbA_{1c} не менее чем на 2% в течение 12 недель, причем целевой уровень $HbA_{1c} < 7\%$ был достигнут практически у половины пациентов. Нормализация уровня гликемии способствует снижению частоты развития специфических осложнений СД. Оценка удовлетворенности лечением инсулином гларгин выявила, что 99% пациентов с СД1 довольны лечением, из них 48% – очень удовлетворены. Аналогичные цифры были получены для пациентов с СД2, соответственно 98% и 47% [3].

Согласно данным Института информации в области здравоохранения IMS Health, на российском рынке инсулин гларгин представлен препаратами Лантус® и Туджео® производства компании «Санofi-Авентис».

Отечественное производство позволяет увеличить надежность обеспечения пациентов препаратами,

конкуренцию производителей и в итоге повысить доступность препаратов инсулина для людей с СД. В связи с этим активно разрабатываются биоаналогичные препараты. Согласно Федеральному закону (ФЗ-61), «Биоаналог – это биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным (оригинальным) биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения» [4].

Европейским медицинским агентством в сентябре 2014 г. был зарегистрирован первый биосимиляр инсулина гларгин Abasaglar® [5], а в январе 2017 г. – Lusduna [6]. Биосимиляр инсулина гларгин производства компании «Гань энд Ли Фармасьютикалс» (Китай) был зарегистрирован МЗ РФ в сентябре 2017 г. Понимая важность наличия на рынке отечественных биосимиляров инсулина, фармацевтическая компания «ГЕРО-ФАРМ» в 2015 г. начала разработку молекулы биосимиляра инсулина гларгин. Осторожное отношение к препаратам, произведенным отечественными компаниями, особенно касательно инсулина, от введения которого зависит не только компенсация СД, но и жизнь пациента, требует ответа на вопрос – в какой степени этот биоаналог безопасен и сопоставим по эффекту с оригинальным препаратом?

Ответ на этот вопрос позволяют получить результаты сравнения фармакодинамического (ФД) и фармакокинетического (ФК) профилей препаратов [7–9].

Для изучения ФД- и ФК-свойств любого инсулинового препарата наиболее подходящим методом является техника гиперинсулинемического эугликемического клэмп (ГЭК) [8–10]. При этом субъекту исследования производится подкожное введение исследуемого инсулина, после чего осуществляется внутривенное введение 20%-го раствора глюкозы для компенсации гипогликемического эффекта инсулина. В ходе исследования с определенной частотой (обычно каждые 1–5 минут) измеряют концентрацию глюкозы в венозной крови и корректируют скорость инфузии глюкозы (СИГ) (GIR – glucose infusion rate) для удержания уровня глюкозы в крови на постоянном, заранее определенном для конкретного протокола уровне. Параллельно с этим с определенной частотой производится отбор образцов венозной крови для определения концентрации исследуемого инсулина. Таким образом, в результате исследования получают ФК- (концентрация–время) и ФД- (СИГ–время) кривые, которые используют для оценки ФД- и ФК-свойств исследуемого инсулина.

В связи с этим проведено сравнение ФД- и ФК-свойств препарата РинГлар® (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и беспикового аналога человеческого инсулина длительного действия референтного препарата Лантус® («Санофи-Авентис Дойчланд ГмБХ», Германия) в условиях ГЭК у пациентов с СД1.

ЦЕЛЬ

Продемонстрировать, что РинГлар® (ООО «ГЕРО-ФАРМ», Россия) и Лантус® («Санофи-Авентис Дойчланд ГмБХ», Германия) безопасны и имеют сопоставимые ФК- и ФД-профили в условиях ГЭК на пациентах с СД1.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В качестве дизайна исследования было выбрано двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной ФК и ФД тестируемого препарата (ТП) РинГлар®, раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и препарата сравнения (ПС) Лантус®, раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл («Санофи-Авентис Дойчланд ГмБХ», Германия).

Критерии соответствия

Критерии включения/невключения соответствовали регламентирующим стандартам [5–12]. Исследование было проведено у пациентов с СД1 (диагностированным не менее 1 года до визита скрининга) мужского пола в возрасте от 18 до 65 лет (включительно) европеоидной расы, с индексом массы тела 18,5–32,0 кг/м², получающих терапию препаратом Лантус® не менее 6 месяцев до скрининга. Подтверждением контролируемого гликемического состояния участников были показатели HbA_{1c} ≤8,0% и стабильная общая суточная доза инсулина не более 1,2 МЕ/кг массы тела на протяжении не менее 3 месяцев до скрининга. Для подтверждения СД1 и наличия у больного абсолютного дефицита инсулина оценивался показатель уровня С-пептида (≤0,3 нмоль/л (или 0,5 нг/мл)). Основными критериями не включения были: лабильное течение СД со склонностью к тяжелым гипогликемическим состояниям и кетоацидозу, клинически значимые осложнения СД, клинически значимые отклонения в жизненно важных показателях, ЭКГ и лабораторных анализах.

Условия проведения

Исследование было проведено на базе двух клинических центров: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Для участия в исследовании были привлечены пациенты с СД1 из базы данных пациентов исследовательских центров.

Продолжительность исследования

Длительность исследования для каждого добровольца не превысила 54 дня. Общая продолжительность исследования составила 5 месяцев (с 16.10.2017 по 16.02.2018).

Описание медицинского вмешательства

Каждый участник в данном исследовании прошел 5 визитов в исследовательский центр.

Визит 1 – скрининг. На данном визите, после подписания информированного согласия, собирался медицинский анамнез, проводились стандартные клинический и биохимический анализ крови, анализ мочи, физикальный осмотр, рассчитывался индекс массы тела, измерение жизненно важных показателей (артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений). На основании результатов

врач-исследователь делал вывод о соответствии пациента критериям для участия в исследовании.

Визиты 2 и 4 – ГЭК. Участники, успешно прошедшие скрининг (сокращенный скрининг, см. ниже), допускались к проведению исследовательских периодов ГЭК. В периоде I ГЭК (Визит 2) проводилась рандомизация участников в одну из двух исследуемых групп, за исключением этого, период I ГЭК (Визит 2) и период II ГЭК (Визит 4) проходили аналогично. Пациентов, получающих препарат Лантус® вечером, не позднее чем за 2 суток до дня госпитализации, переводили на введение препарата утром. Таким образом, за 24 ч до старта ГЭК и 28 ч до инъекции исследуемого препарата (ИП) пациенты производили последнюю перед исследованием инъекцию препарата Лантус®. Участники накануне проведения ГЭК госпитализировались в клинический центр. Последний прием пищи был не позднее 20.00 с целью обеспечения проведения процедур исследования натощак с периодом голодания не менее 12 ч до инъекции ИП. Для поддержания уровня глюкозы в плазме пациентам при необходимости вводили инсулин короткого или ультракороткого действия не позднее 22:00 (10 ч до старта ГЭК, 14 ч до инъекции ИП).

Утром перед началом проведения процедур ГЭК проводили обследование в рамках изучения безопасности ИП (физикальный осмотр, оценку жизненно важных показателей). Старт ГЭК начинался не позднее 8:00 с введения пациента в эугликемию. Для этого пациенты заранее принимали горизонтальное положение. Производили постановку внутривенных катетеров и линии для инфузии: один катетер в вену руки для инфузии раствора Хумулин® Регуляр или 20% раствора глюкозы, второй катетер для контроля уровня глюкозы и инфузии физиологического раствора – в вену кисти или локтя другой руки. Раствор Хумулин® Регуляр для внутривенного введения через инфузomat готовили заранее в стерильных условиях: 50 ЕД инсулина + 2 мл 20% раствора альбумина; объем доводили до 50 мл физиологическим раствором. Непосредственно перед началом внутривенной инфузии производили забор крови для измерения уровня глюкозы.

Если уровень глюкозы в крови пациента был выше или ниже целевых показателей ($5,6 \pm 0,56$ ммоль/л), то не позднее 08:00 внутривенно с помощью инфузomата начинали вводить или раствор готового к введению инсулина короткого действия (Хумулин® Регуляр), или 20% раствор глюкозы. Скорость инфузии инсулина/глюкозы определялась исследователем исходя из той скорости, которая была необходима для поддержания гликемии таким образом, чтобы как минимум за 1 ч до введения ИП уровень глюкозы в крови составлял $5,6 \pm 0,56$ ммоль/л (100 ± 10 мг/дл). Измерение концентрации глюкозы в крови и коррекцию скорости инфузии глюкозы/инсулина осуществляли не реже, чем каждые 5 мин в течение инфузии растворов инсулина/глюкозы.

При удержании уровня глюкозы в крови в границах $5,6 \pm 0,56$ ммоль/л (100 ± 10 мг/дл) в течение 1 ч без внутривенного введения глюкозы и инсулина инсулин отключали за 15 минут до осуществления инъекции ИП. При этом общее время от начала процедуры до инъекции ИП было не менее 4 ч.

При условии стабильной эугликемии в течение не менее 15 мин (через 3 ч от старта ГЭК – точка «–60 мин») и 45 мин (через 3,5 ч от старта ГЭК – точка «–30 мин»)

и непосредственно перед введением ИП производили забор образцов крови для определения концентрации инсулина. За 30 мин до инъекции ИП и непосредственно перед инъекцией ИП проводили обследование в рамках изучения безопасности ИП согласно протоколу.

С целью снижения возможной необъективности исследователя перед отправкой в центр команда спонсора осуществляла маскировку ИП (каждому ИП соответствовал индивидуальный четырехзначный номер-код, назначенный при рандомизации). ИП поставлялся в клинический центр в одинаковых упаковках разослепленной команде, основной обязанностью участников которой, помимо прочего, была подготовка ИП перед введением субъекту исследования. Приготовление осуществлялось за определенное время до инъекции в соответствии с предоставленными инструкциями. После этого ИП в инсулиновом шприце передавался заклепленной команде для осуществления инъекции. ИП вводили в дозе 0,6 ЕД/кг однократно подкожно в область подкожножировой клетчатки передней брюшной стенки.

Целевой уровень эугликемии для данного ГЭК составлял $5,6 \pm 0,56$ ммоль/л (100 ± 10 мг/дл). Как только уровень гликемии, после введения ИП, снижался на более чем 0,28 ммоль/л (5 мг/дл) от среднего базального уровня глюкозы, начинали управляемую инфузию раствора глюкозы для поддержания целевого уровня глюкозы в крови. В первые 3 ч уровень глюкозы измеряли каждые 5 мин с последующим увеличением интервала между заборами крови. Если в течение ГЭК уровень глюкозы в крови у больного повышался более 11,1 ммоль/л на протяжении как минимум 30 мин, исследование останавливали из соображений безопасности и начинали коррекцию уровня глюкозы в крови путем в/в инфузии инсулина. С 20-го ч ГЭК или ранее в случае повышения значения глюкозы в крови выше 7,2 ммоль/л (130 мг/дл) каждый час проводили измерение концентрации кетоновых тел (β -гидроксимасляная кислота) в крови пациентов для исключения возникновения кетоацидоза на фоне окончания гипогликемического действия ИП.

Контроль гликемии и коррекцию СИГ (GIR) производили каждые 5 мин в течение первых 3 ч после инъекции ИП. С 3-го до 10-го часа – каждые 10 мин, с 10-го до 24-го часа (или до окончания гипогликемического действия ИП) – каждые 15 мин.

Визит 3 – сокращенный скрининг. Визит проходил перед II периодом ГЭК (визитом 4), с целью подтверждения соответствия участника критериям для продолжения исследования. Проводили процедуры, аналогичные визиту 1, кроме подписания информированного согласия, расчета индекса массы тела, исследований на ВИЧ, сифилис и гепатит.

Визит 5 – заключительный визит безопасности. На данном визите проводили стандартные клинический и биохимический анализ крови, анализ мочи, физикальный осмотр, оценку индекса массы тела, измерение жизненно важных показателей (артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений).

Основной исход исследования

Первичными конечными точками в настоящем исследовании являлись ФК- и ФД-показатели ИП: суммарная

площадь под кривой (AUC) «концентрация исследуемого инсулина – время» в интервале времени от 0 до 24 ч ($AUC_{ins.0-t} = AUC_{ins.0-24}$) и AUC_{GIR0-t} – суммарная площадь под кривой «СИГ – время» в интервале времени от 0 до конца дозирования интервала, для ИП AUC_{GIR0-t} является $AUC_{GIR0-24}$.

Дополнительные исходы исследования

Вторичными конечными точками в настоящем исследовании являлись ФК-показатели ИП: (1) $AUC_{ins.0-t50\%}$ и (2) $AUC_{ins.t50\%-t}$ (суммарные площади под кривой «концентрация исследуемого инсулина – время» в интервале времени от 0 до середины и от середины до конца дозирования интервала соответственно, то есть $AUC_{ins.0-12}$ и $AUC_{ins.12-24}$), (3) период полувыведения инсулина ($t_{1/2}$); а также следующие ФД-показатели: (4) $AUC_{GIR0-t50\%}$ и (5) $AUC_{GIRt50\%-t}$ (суммарные площади под кривой «СИГ – время» в интервале времени от 0 до середины и от середины до конца дозирования интервала соответственно, то есть $AUC_{GIR0-12}$ и $AUC_{GIR12-24}$), (6) время между введением ИП и началом инфузии глюкозы (t_{GIRlag}).

Оценка безопасности

Оценка безопасности пациентов проводилась на всем протяжении исследования. В том числе перед, во время и непосредственно после каждого периода клэмпа.

Критериями оценки безопасности в настоящем исследовании являлись: (1) частота возникновения и тяжесть нежелательных явлений (НЯ); (2) отклонения от нормы жизненно важных показателей: артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений, температуры тела; (3) частота возникновения местных реакций в месте инъекции ИП; (4) отклонение уровня калия в крови за пределы нормы; (5) отклонения от нормы лабораторных показателей и ЭКГ.

Анализ в группах

Анализ результатов проводили на данных, полученных непосредственно после введения ТП и ПС, группа РинГлар® и Лантус® соответственно. При этом все добровольцы после введения ТП составляли группу ТП, а после введения ПС – группу ПС.

Каждому участнику были введены ТП и ПС (в разные периоды ГЭК). С целью исключения предвзятости и иных факторов, влияющих на получаемые данные, а также формирования однородных групп участники после прохождения скрининга были рандомизированы в соотношении 1:1. Для создания рандомизационной последовательности использовали стандартные функции программного обеспечения R 3.4.2. Рандомизационная последовательность содержала 42 рандомизационных номера по 21 номеру в каждой из групп, а также номера препаратов для каждого из периодов, используемые при заслепении. В исследовательские центры передавали заслепленный список, содержащий информацию о соответствии рандомизационного номера и последовательности номеров заслепленных препаратов, а также запечатанные конверты, каждый из которых содержал один рандомизационный номер. При рандомизации случайным образом выбирали конверт и в соответствии

с заслепленным рандомизационным списком на каждом периоде выдавали препарат для выбранного рандомизационного номера. Первая группа получила во время первого периода ТП, а во время второго периода – ПС. Вторая группа, наоборот, – во время первого периода получила ПС, а во время второго периода – ТП. Очередность периодов была неизвестна для участников и исследователей.

Методы регистрации исходов

Фармакокинетика. Для получения первичных данных по ФК отбор крови для определения концентрации инсулина гларгин (ФК) производили по следующей схеме: –60, –30 минут, 0 мин (непосредственно перед введением препарата), до точки 6 ч – каждые 30 минут, далее до конца исследования (точка 24 ч после инъекции ИП) – каждый час. Общая продолжительность наблюдения составила 24 ч, в соответствии с принятыми стандартами [7, 9, 10] анализ данных осуществлялся в пределах дозирования интервала, который для ИП составил 24 ч.

Количественное определение инсулина гларгин проводили в аналитической лаборатории ООО «Квинта-Аналитика Ярославль» с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматических иммуноферментных анализаторах Personal Lab (Adaltis S.r.l., Via Luigi Einaudi 7, 00012, Guidonia Montecelio (RM), Италия, серийные номера 0940118SN4 (PL-01) и 0940218SN4 (PL-02)) по валидированной методике [11].

Фармакодинамика. Для получения первичных данных по ФД после подкожного введения ИП в течение всей процедуры ГЭК контроль уровня глюкозы в плазме и коррекцию СИГ производили каждые 5 мин в течение первых 3 ч после инъекции ИП, с 3-го до 10-го ч – каждые 10 минут, с 10-го до 24-го ч (или до окончания гипогликемического действия ИП) – каждые 15 мин.

Количественное определение уровня глюкозы в крови в период ГЭК производили в образцах цельной венозной крови с помощью глюкометра StatStrip Glucose and β -Ketone Hospital Meter производства Nova Biomedical, США, откалиброванного по плазме. Перед выполнением каждого ГЭК глюкометры проходили калибровку согласно инструкции и требованиям протокола [12, 13].

Этическая экспертиза

До начала процедур исследования каждый участник подписал информированное согласие. Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, принципами Надлежащей клинической практики и локальными регуляторными требованиями. Протокол исследования был одобрен Министерством здравоохранения РФ (разрешение №150 от 03 марта 2016 г.), а также независимыми этическими комитетами при клинических центрах ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва (выписка протокола № 18 от 11.10.2017) и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург (выписка из протокола №134 от 09.10.2017).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Ввиду того, что первичной целью исследования являлось сравнение ФК- и ФД-свойств лекарственных препаратов Ринглар® (производство ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и Лантус® (производство «Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия) у пациентов с СД1, то для расчета размера выборки были использованы данные по среднему значению и стандартному отклонению первичной точки ФК AUC_{ins} и ФД AUC_{GIR} [14]. Расчет размера выборки был выполнен для более вариабельного показателя.

Значение коэффициента межиндивидуальной вариации было рассчитано следующим образом: $CV = \sigma/\bar{x}$, где σ – стандартное отклонение; \bar{x} – среднее значение.

Значение коэффициента вариации составило 0,328 (128±42) для AUC_{ins} и 0,338 (1474±498) для AUC_{GIR} [16]. Таким образом, для расчета размера выборки использовался коэффициент вариации показателя AUC_{GIR} .

При расчете размера выборки значение ошибки первого рода составило 5% ($\alpha=0,05$), ошибки второго рода – 20% ($\beta=0,2$), мощность критерия – 80%.

Расчет размера выборки выполняли на основании метода, принятого ВОЗ [15] в предположении, что отношение между средними значениями более вариабельного показателя в опытной и контрольной группах равно 1. Выбранная формула (приведена ниже) обоснована дизайном исследования (перекрестный с двумя последовательностями), а также гипотезой исследования (эквивалентность):

$$N = \frac{2 * (Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta/2})^2 * s_w^2}{(\ln(1.25))^2},$$

где

$$s_w^2 = \ln(1 + CV^2);$$

$Z_{1-\alpha}$, $Z_{1-\beta/2}$ – квантили стандартного нормального распределения $N(0,1)$.

Таким образом, количество пациентов, необходимое для включения в исследование, составило 37. Поскольку участников распределяли в 2 равные группы, то рассчитанное количество пациентов увеличено до 38 человек. В связи с возможным выбыванием пациентов во время исследования (предполагалось около 10% выбывания) необходимое количество рандомизированных пациентов – 42 человека.

Методы статистического анализа данных. Статистическую обработку данных и оформление результатов проводили с помощью пакетов программного обеспечения R 3.4.2. Площадь под кривой рассчитывали методом трапеций.

Анализ первичных ФК- и ФД-параметров $AUC_{ins,0-t}$ и $AUC_{GIR,0-t}$ проводили в предположении о лог-нормальном распределении показателей. После проведения логарифмического преобразования (по основанию натурального логарифма) эти показатели анализировали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием общей линейной модели. ANOVA включал следующие факторы: свободный член, период, последовательность, препарат, субъект. Полученная с помощью дисперсионного анализа оценка остаточной вариации была использована при расчете доверительного интервала для отношения средних геометрических значений. Процедура статистического сравнения параметра

$AUC_{ins,0-t}$ состояла в вычислении параметрического двустороннего 90% доверительного интервала для отношения соответствующих средних геометрических значений для ТП и ПС. Препараты считали эквивалентными, если 90% доверительный интервал для геометрических средних, вычисленных для индивидуальных отношений логарифмически преобразованных значений $AUC_{ins,0-t}$ находился в пределах 0,80–1,25 (80,00–125,00%). Для ФД-параметра $AUC_{GIR,0-t}$ был рассчитан параметрический двусторонний 95% доверительный интервал для отношения соответствующих средних геометрических значений для ТП и ПС. Сопоставимость считалась доказанной, если 95% доверительные интервалы находились в пределах 80–125% [10, 11].

Формула для расчета доверительного интервала: $(m_T - m_R) \pm t(1-\alpha, N1+N2-2) \times (MSE \times (1/(2 \times N1) + 1/(2 \times N2)))^{0.5}$, где MSE – среднеквадратичная ошибка, оцененная с помощью метода ANOVA; m – соответствующее среднее значение параметров ТП или ПС; $t(1-\alpha, N1+N2-2)$ – коэффициент Стьюдента; $N1$ и $N2$ – количество добровольцев в первой и второй последовательностях соответственно.

Вторичные ФК-параметры ($AUC_{ins,0-t50\%}$, $AUC_{ins,t50\%-t}$, $t_{1/2}$) и ФД-параметры ($AUC_{GIR,0-t50\%}$, $AUC_{GIR,t50\%-t}$, $t_{GIR,lag}$) были проанализированы с помощью описательной статистики.

В процессе валидации методики определения инсулина гларгин в крови была выявлена кросс-реактивность с инсулином на уровне 8,51% (перекрестная реактивность (кросс-реактивность) – возможность обнаружения в результате анализа структурно родственных соединений (при наличии их в анализируемом объекте в определенных концентрациях) и, как следствие этого, – получение ложноположительных результатов). На основании этого статистический анализ фармакокинетических показателей проводили на скорректированных показателях (после вычитания показателей концентрации инсулина из показателей концентрации инсулина гларгин).

Анализ данных о НЯ выполнен с использованием критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

После прохождения скрининга в исследование были включены 42 пациента с СД1, соответствующих критериям включения/невключения (рис. 1). Характеристика участников представлена в таблице 1. У 3 пациентов

Таблица 1. Демографическая информация обо всех рандомизированных субъектах, n=42

Показатель	Значения
Возраст, лет	31,33±7,89
Масса тела, кг	78,38±10,51
Рост, см	178,74±6,25
ИМТ, кг/м ²	24,51±2,81

Примечания: ИМТ – индекс массы тела. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения.

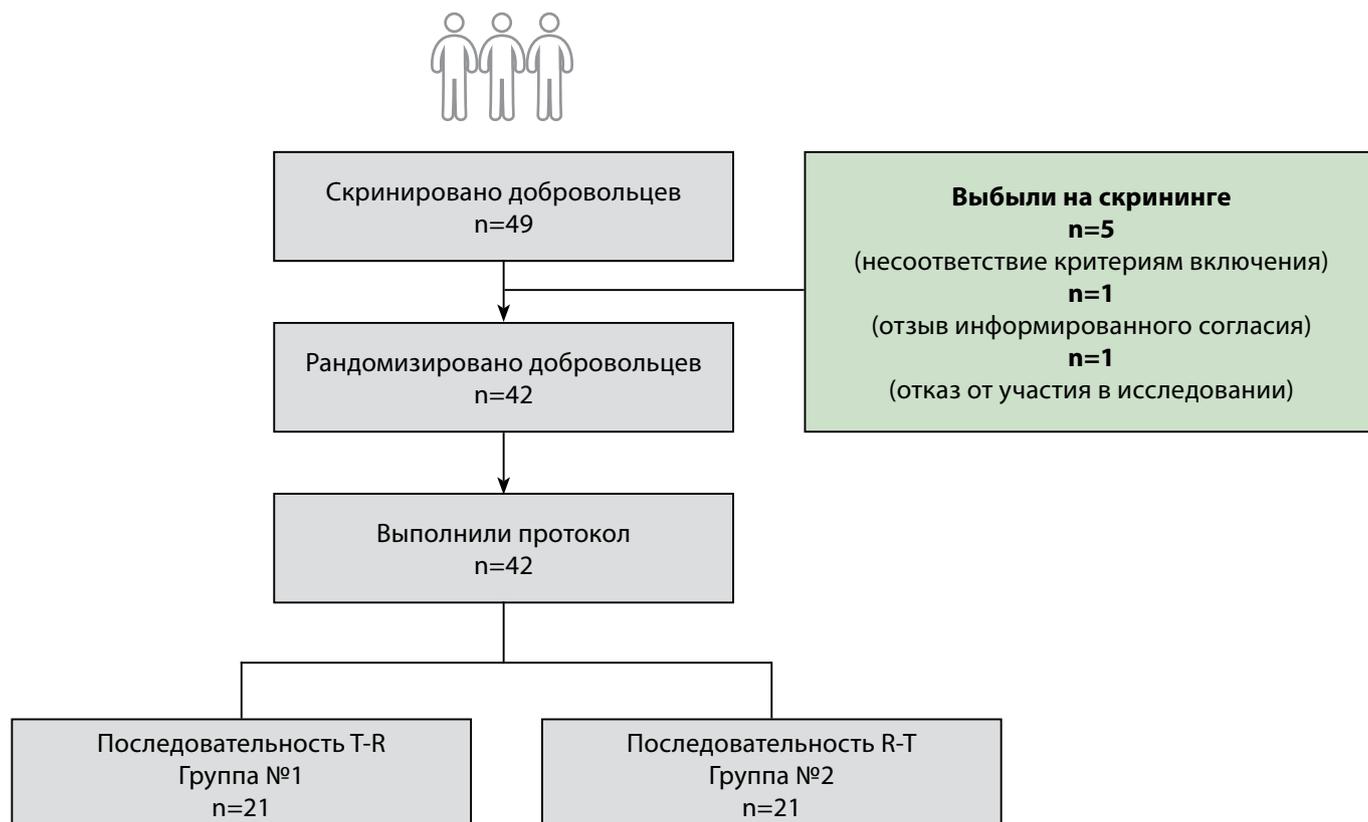


Рисунок 1. Схема распределения участников в исследовании.

были зафиксированы серьезные отклонения от протокола (высокий (>10) коэффициент вариабельности глюкозы во время клэмпа, длительное выхождение уровня глюкозы за пределы установленных протоколом интервалов во время клэмпа, отсутствие стабилизации внутривенного уровня глюкозы на этапе подготовки к клэмпу). Поскольку указанные отклонения были обнаружены до закрытия базы данных, проведения ФК-анализа и, следовательно, до разослепления исследовательской команды, в соответствии с утвержденным протоколом исследования данные этих пациентов не принимали

в расчет при анализе эквивалентности. При этом в анализ безопасности были включены все 42 рандомизированных участника.

Были рассчитаны показатели, подтверждающие качество ГЭК, основанные на результатах измерения уровня глюкозы в крови в течение ГЭК (табл. 2). Полученные результаты подтверждают удовлетворительное качество проведенных ГЭК. В ходе клэмп-исследования не зарегистрированы пациенты, у которых значения глюкозы выходили за пределы $\pm 10\%$ от цели в течение длительного времени проводимой процедуры.

Таблица 2. Параметры качества гиперинсулинемического эугликемического клэмпа, $n=39$

Параметр	РинГлар®	Лантус®
CV, %	5,11 \pm 0,73 5,25 [4,87; 5,51]	5,10 \pm 0,75 5,11 [4,55; 5,64]
Средний уровень удержания глюкозы, ммоль/л	5,53 \pm 0,04 5,53 [5,50; 5,55]	5,53 \pm 0,03 5,53 [5,51; 5,56]
Отклонение уровня глюкозы от цели, ммоль/л	0,25 \pm 0,04 0,25 [0,23; 0,27]	0,24 \pm 0,04 0,24 [0,22; 0,27]
Отклонение уровня глюкозы от допустимых границ, ммоль/л	0,0005 \pm 0,0014 0,0000 [0,0000; 0,0001]	0,0003 \pm 0,0005 0,0000 [0,0000; 0,0008]

Примечания: Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения, а также медианы и интерквартильного размаха. CV – коэффициент вариации, рассчитан как SD (глюкозы плазмы ммоль/л)/mean (глюкозы плазмы ммоль/л); отклонение уровня глюкозы от цели, ммоль/л – отклонение уровня глюкозы от целевого уровня 5,6 ммоль/л, рассчитан как mean|5,6 – x_i |, где x_i – результат измерения глюкозы плазмы в каждый момент времени. Отклонение уровня глюкозы от допустимых границ, ммоль/л – отклонение уровня глюкозы от допустимых границ 5,04–6,16 ммоль/л (5,6 \pm 0,56 ммоль/л), рассчитан как mean(d_i), где $d_i = x_i - 5,04$, если $x_i < 5,04$; $d_i = 6,16 - x_i$, если $x_i > 6,16$; иначе $d_i = 0$.

Основные и дополнительные результаты исследования

На рисунке 2 и в таблице 3 представлены усредненные ФК-кривые «концентрация–время» ТП и ПС в плазме крови участников. Отмечена сопоставимость основных ФК-характеристик. Так, $AUC_{ins.0-t}$ составила $285,77 \pm 169,81$ и $282,83 \pm 167,43$ (мкМЕ/мл)×ч соответственно для «исходных» данных и $285,28 \pm 169,49$

и $282,30 \pm 166,87$ (мкМЕ/мл)×ч соответственно для данных, скорректированных на человеческий инсулин. Точечная оценка отношения геометрических средних $AUC_{ins.0-t}$ (ТП)/ $AUC_{ins.0-t}$ (ПС) составила 99% (99% для скорректированных данных, полученных после вычета показателей инсулина). 90% доверительный интервал для геометрических средних отношений составил 81–121% (81–121% для скорректированных

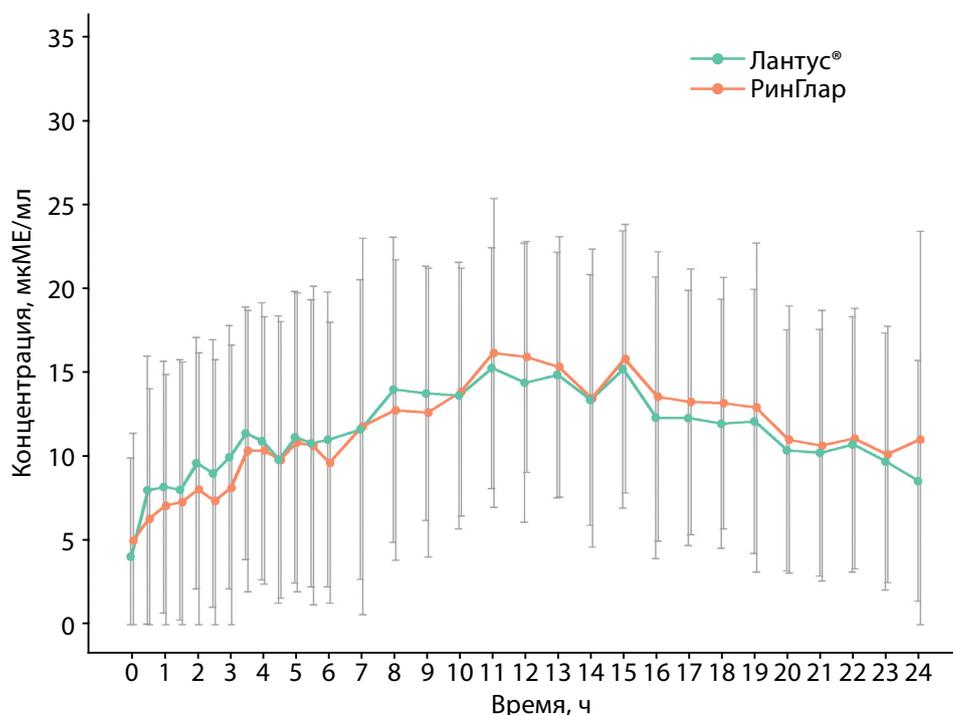


Рисунок 2. Усредненные фармакокинетические кривые «концентрация инсулина гларгин – время» после подкожной инъекции тестируемого препарата РинГлар® и препарата сравнения Лантус® (n=39). Данные представлены в виде среднего (горизонтальные линии) и стандартного отклонения (вертикальные линии).

Таблица 3. Фармакокинетические параметры исследуемых препаратов. Результаты оценки эквивалентности

Показатели	N	РинГлар® (ТП) ^a	N	Лантус® (ПС) ^a	Отношение ТП/ПС [90% ДИ] ^b
$AUC_{ins.0-t}$ мкМЕ/мл × ч	39	$285,77 \pm 169,81$ 289,25 [156,47; 360,55]	39	$282,83 \pm 167,43$ 292,17 [158,09; 347,03]	Gmean(T)=234,82 Gmean(R)=237,54 99 [81,02; 120,62]%
Скорректированные данные		$285,28 \pm 169,49$ 286,20 [156,47; 358,19]		$282,30 \pm 166,87$ 292,17 [157,79; 347,03]	Gmean(T)=234,28 Gmean(R)=237,14 99 [80,95; 120,57]%
$AUC_{ins.0-t50\%}$ мкМЕ/мл×ч	39	$131,81 \pm 88,92$ 118,80 [61,51; 197,08]	39	$138,20 \pm 89,01$ 143,62 [57,11; 186,84]	
Скорректированные данные		$131,32 \pm 88,60$ 117,99 [61,51; 197,08]		$137,67 \pm 88,35$ 143,62 [57,11; 185,25]	
$AUC_{ins.t50\%-t}$ мкМЕ/мл×ч	39	$153,96 \pm 86,24$ 154,12 [89,62; 206,14]	39	$144,63 \pm 83,29$ 138,10 [83,81; 178,78]	—
Скорректированные данные		$153,96 \pm 86,24$ 154,12 [89,62; 206,14]		$144,63 \pm 83,29$ 138,10 [83,81; 178,78]	
$t_{1/2}$ ч	33 ^c	$17,58 \pm 16,33$ 11,03 [7,20; 20,69]	34 ^c	$36,72 \pm 117,57$ 11,95 [7,48; 16,65]	
Скорректированные данные		$17,58 \pm 16,33$ 11,03 [7,20; 20,69]		$36,72 \pm 117,57$ 11,95 [7,48; 16,65]	

Примечания: ^a – результаты представлены в виде среднего ± стандартное отклонение, медиана [интерквартильный размах]; ^b – представлено отношение геометрических средних, для отношения ФК-параметров приведен 90% доверительный интервал (ДИ); ^c – поскольку не всегда предоставляется возможным посчитать $t_{1/2}$, а именно, не всегда есть возможность построить прямую по последним точкам логарифмированных концентраций, которая имеет отрицательный коэффициент и которая построена как минимум по 3 точкам, то в этих случаях $t_{1/2}$ не рассчитывали.

данных), что находится в рамках допустимого диапазона (80,00–125,00%). Значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности данного ФК-параметра составило 54,87% (54,95% для скорректированных данных). Эти данные в совокупности с кривыми «концентрация–время» свидетельствуют о сопоставимости ФК ИП.

На рисунке 3 и в таблице 4 представлены усредненные ФД-кривые «СИГ–время». Зафиксирована сопоставимость параметров действия ТП и ПС у пациентов с СД1. Так, время между введением ИП и началом инфузии глюкозы ($tGIR_{lag}$) составило $45,0 \pm 31,2$

и $57,0 \pm 46,2$ мин соответственно. Площади под кривыми AUC_{GIR0-t} составили $41,83 \pm 20,34$ и $41,89 \pm 23,33$ (мг/кг)×60 соответственно. Точечная оценка отношения геометрических средних AUC_{GIR0-t} (ТП)/ AUC_{GIR0-t} (ПС) составила 99%. 95% доверительный интервал для геометрических средних отношений составил 85–116%, что находится в рамках допустимого диапазона (80,00–125,00%). Значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности данного ФД-параметра составило 33,90%. Эти данные в совокупности с кривыми «СИГ–время» свидетельствуют о сопоставимости ФД-эффектов ИП.

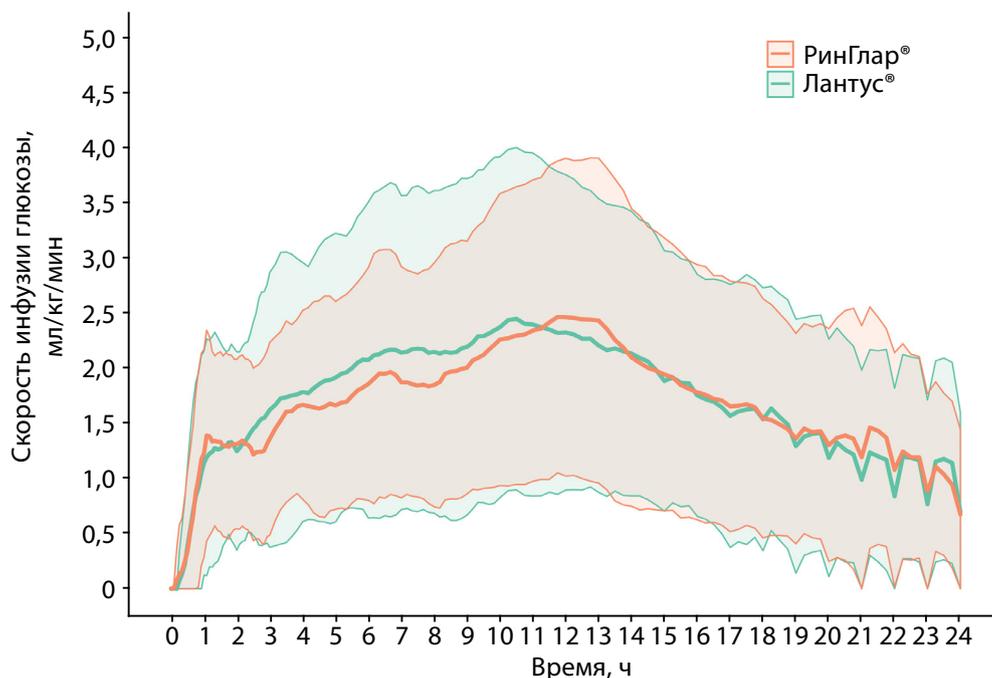


Рисунок 3. Усредненные фармакодинамические кривые «скорость инфузии глюкозы – время» после подкожной инъекции тестируемого препарата РинГлар® и препарата сравнения Лантус® (n=39). Данные представлены в виде среднего (горизонтальные линии) и стандартного отклонения (вертикальные линии).

Таблица 4. Фармакодинамические параметры исследуемых препаратов. Результаты оценки эквивалентности

Показатели	N	РинГлар® (ТП) ^а	N	Лантус® (ПС) ^а	Отношение ТП/ПС [95% ДИ] ^б
AUC_{GIR0-t} мг/кг×60	39	41,83±20,34 38,36 [28,35; 53,35]	39	41,89±23,33 39,73 [26,57; 51,57]	Gmean(T)=36,21 Gmean(R)=36,43 99 [85,43; 115,64]%
$AUC_{GIR0-t50\%}$ мг/кг×60	39	21,91±9,33 21,05 [15,96; 28,65]	39	23,46±13,14 21,81 [15,46; 27,44]	
$AUC_{GIR t50\%-t}$ мг/кг×60	39	8,57±3,18 9,11 [6,37; 11,60]	39	9,26±5,06 8,84 [6,02; 11,63]	
$tGIR_{lag}$ ч	39	0,75±0,52 0,67 [0,50; 0,92]	39	0,95±0,77 0,75 [0,50; 1,00]	

Примечания: ^а – результаты представлены в виде среднего ± стандартное отклонение, медиана [интерквартильный размах]; ^б – представлено отношение геометрических средних, для отношения ФД-параметров приведен 95% доверительный интервал (ДИ).

Таблица 5. Нежелательные явления

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

Примечание: ^c – точный критерий Фишера.

Оценка безопасности

Сводная информация по НЯ представлена в таблице 5. В ходе проведения исследования серьезных НЯ не наблюдалось.

У 11 субъектов (26,2%) в группе ТП были зарегистрированы 12 НЯ: 8 НЯ были определены врачами-исследователями как не имеющие связи с введением ИП и 4 НЯ – как имеющие связь, причем 2 НЯ, по мнению врачей-исследователей, имели определенную связь с введением ИП, а 2 НЯ – вероятную.

У 9 субъектов (21,4%) в группе ПС были зарегистрированы 10 НЯ: 4 НЯ были определены врачами-исследователями как не имеющие связи с введением ИП и 6 НЯ – как имеющие связь, причем 2 НЯ, по мнению врачей-исследователей, имели определенную связь с введением ИП, 3 НЯ – возможную и 1 НЯ – вероятную.

Статистически значимых различий по количеству субъектов с НЯ между группами обнаружено не было (p-value=1,000, точный критерий Фишера).

В настоящем исследовании были зафиксированы следующие виды НЯ.

Связанные с введением ИП:

- «Повышение уровня кетоновых тел в крови» (4 случая у 4 пациентов в группе ТП и 5 случаев у 4 пациентов в группе ПС);
 - «Повышение активности КФК» (1 случай у 1 участника в группе ПС);
 - «Гипербилирубинемия» (2 случая у 2 участников в группе ТП).
- Не связанные с введением ИП:
- «Флебит» (5 случаев у 5 участников в группе ТП и 2 случая у 2 участников в группе ПС);
 - «Гематома» (1 случай у 1 пациента в группе ТП);
 - «Острая постгеморрагическая анемия» (1 случай у 1 участника в группе ПС);
 - «Эритематозные высыпания» (1 случай у 1 участника в группе ПС).

Все НЯ были оценены врачами-исследователями как несерьезные, полностью обратимые, легкой степени тяжести. По завершении исследования все пациенты были на стадии выздоровления. Медикаментозная терапия потребовалась в случае флебита (гепариновая мазь), острой постгеморрагической анемии (Сорбифер Дурулес) и эритематозных высыпаний (преднизолон и лоратадин). Гепариновая мазь никак не повлияла на фармакокинетику и фармакодинамику ИП, так как гепарин стандартно применяется при катетеризации и многократном заборе крови. Сорбифер Дурулес и лоратадин не влияют на уровень глюкозы в крови и не запрещены

протоколом клинического исследования. Преднизолон не мог изменить уровень глюкозы в крови пациента в период ГЭК, так как был назначен ему однократно через 6 суток после окончания второго периода ГЭК.

Все жизненно важные показатели и показатели, полученные с помощью инструментальных способов исследования, оставались в пределах нормы или вариантов нормы или имели клинически незначимые отклонения. Уровень ионов калия в крови оставался стабильным в течение всего исследования. Местных реакций на введение ИП не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного исхода исследования

В ходе проведенного клинического исследования сравнительной ФК и ФД ТП РинГлар® и ПС Лантус® было выявлено, что они имеют сопоставимые ФК- и ФД-профили в условиях ГЭК у пациентов с СД1. Это подтверждается сходством основных ФК/ФД-показателей и ФК/ФД-кривых.

Согласно полученным результатам, построены 90% доверительные интервалы для геометрических средних отношений $AUC_{ins.0-t}$, а также 95% доверительные интервалы для геометрических средних отношений $AUC_{GIR.0-t}$ ТП и ПС. Данные приведены в таблицах 3 и 4. Нахождение данных внутри допустимых интервалов (80–125%) свидетельствует о сопоставимости ФК- и ФД-профилей ИП.

Обсуждение основного исхода исследования

В соответствии с регуляторными требованиями [9–11] статистическая оценка эквивалентности ИП была проведена на основании соответствия 90% доверительного интервала отношения первичной ФК-конечной точки ТП к ПС и 95% доверительного интервала отношения первичного ФД-параметра ТП к ПС заранее определенным границам эквивалентности. Границами эквивалентности служили рекомендованные европейскими и отечественными требованиями к изучению биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих рекомбинантный инсулин и аналоги инсулина, 80–125%. В данном исследовании было выявлено, что доверительный интервал для геометрических средних отношений параметра $AUC_{ins.0-t}$ составил 81–121%. Доверительный интервал для геометрических средних отношений $AUC_{GIR.0-t}$ ТП и ПС составил 85–116%. Это подтверждает высокое подобие ТП РинГлар® оригинальному препарату.

Для инсулинов длительного действия имеют клиническое значение показатели начального действия: частичные $AUC_{GIR0-t50\%}$ и $AUC_{GIR t50\%-t}$ а также $tGIR_{lag}$ (табл. 4). Полученные показатели были сопоставимы в группах сравниваемых препаратов, что свидетельствует о высокой сопоставимости эффектов препаратов РинГлар® и Лантус®.

Ограничения исследования

Поскольку процедура ГЭК требует длительной катеризации вен, в целях исключения возможности образования тромбов в местах установки катетеров в исследовании не включали пациентов с труднодоступными венами верхних конечностей, тромбозами вен и тромбозами в анамнезе.

Курение негативно влияет на метаболический контроль в организме и увеличивает резистентность к инсулину, поэтому в исследуемую популяцию не допускали пациентов, которые курили или являлись курильщиками в прошлом (менее 6 месяцев до скрининга).

Для предупреждения возможного эффекта терапевтического наложения, а также с целью безопасности пациентов в исследование включали только пациентов, получающих препарат Лантус® не менее 6 месяцев до скрининга.

Тем не менее полученные данные на однородной выборке без сопутствующих факторов искажения можно экстраполировать на всю популяцию пациентов с СД обоих типов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенного двойного слепого рандомизированного сравнительного перекрестного исследования ФК- и ФД-препаратов РинГлар®, раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл, производства ООО «ГЕРОФАРМ» (Россия) и Лантус®, раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл, производства «Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ» (Германия), с использованием метода ГЭК у пациентов с СД1 ТП РинГлар® и ПС Лантус® являются эквивалентными. Сопоставимость также подтверждена на основе полученных данных безопасности.

Сходность фармакологических (ФК/ФД) характеристик данных типов инсулинов позволяет экстраполи-

ровать эффективность ПС Лантус®, раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл («Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия) на ТП РинГлар®, раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) без проведения полномасштабных клинических исследований сравнительной эффективности. Тем не менее следующим этапом изучения биосимилярности препаратов инсулина будет исследование не худшей иммуногенности препарата РинГлар® по сравнению с препаратом Лантус®.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Спонсор данного клинического исследования – ГК «Герофарм».

Конфликт интересов. Авторы заявляют о существовании следующих конфликтов интересов: 1) Майоров А.Ю., Каронова Т.Л., Кокшарова Е.О. и Мишина Е.Е. являются представителями клинических центров, проводивших описываемое клиническое исследование при финансовой поддержке ГК «Герофарм»; 2) Драй Р.В., Макаренко И.Е., Севастьянова Ю.А., Авдеева О.И. и Афонькина О.В. являются сотрудниками ГК «Герофарм».

Участие авторов. Майоров А.Ю. – главный исследователь, проведение клэмп-исследований, рецензирование статьи; Драй Р.В. – методологическая основа исследования, интерпретация результатов, рецензирование статьи; Каронова Т.Л. – главный исследователь, проведение клэмп-исследований, рецензирование статьи; Макаренко И.Е. – методологическая основа биоаналитической части исследования, интерпретация результатов, редактирование статьи; Авдеева О.И. – интерпретация результатов, написание отчетной документации по исследованию, написание статьи; Кокшарова Е.О. – проведение визитов согласно протоколу исследования, включая клэмп-исследования, редактирование статьи; Мишина Е.Е. – проведение визитов согласно протоколу исследования, включая клэмп-исследования, редактирование статьи; Севастьянова Ю.А. – статистическая обработка результатов, редактирование статьи; Афонькина О.В. – проектное руководство исследованием, рецензирование статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за ведение базы данных Зиннатулиной Белле Раифовне и монитору Беликовой Татьяне Михайловне. Также особая благодарность выражается всем сотрудникам центров, принимавшим участие в исследовании, и заведующему биоаналитической лабораторией ООО «Квинта-Аналитика Ярославль» Шитову Леониду Николаевичу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Андрианова Е.А., и др. Исследование эффективности и безопасности применения первого беспикового аналога человеческого инсулина длительного действия Лантус (гларгин) у детей и подростков // Сахарный диабет. — 2004. — Т. 7. — №3. — С. 48–51. [Peterkova VA, Kuraeva TL, Andrianova EA, et al. Issledovaniye effektivnosti i bezopasnosti primeneniya pervogo bespikovogo analoga chelovecheskogo insulina dlitel'nogo deystviya Lantus (glargin) u detey i podrostkov. *Diabetes mellitus*. 2004;7(3):48–51. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2004348-51>
2. Mathaei S. Insulinanaloga. In Federlin K. Therapie des Diabetes mellitus. Aventis; 2004. P. 8–23.
3. Анциферов М.Б., Дорофеева Л.Г. Оценка клинического применения Лантуса (инсулина гларгин) в практике работы эндокринологической службы Москвы // Сахарный диабет. — 2005. — Т. 8. — №2. — С. 36–41. [Antsiferov MB, Dorofeeva LG. Otsenka klinicheskogo primeneniya Lantusa (insulina glargin) v praktike raboty endokrinologicheskoy sluzhby Moskvy. *Diabetes mellitus*. 2005;8(2):36–41. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5780>
4. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями). [Federal Law of the Russian Federation No. 61-FZ «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv» (s izmeneniyami i dopolneniyami), dated 2010 April 12. (In Russ.)]. Доступно по: <https://base.garant.ru/12174909/>. Ссылка активна на 12.07.2020.
5. European Medicines Agency. Abasaglar insulin glargine. EPAR Summary for the Public; 2014. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/abasaglar-previously-abasria-epar-summary-public_en.pdf

6. European Medicines Agency. Lisduna insulin glargine. EPAR Summary for the Public; 2016. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lisduna-epar-summary-public_en.pdf
7. European Medical Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en-0.pdf
8. Разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих в качестве фармацевтической субстанции генно-инженерный инсулин человека или аналога инсулина человека. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. — М.: Полиграф-плюс, 2014. — 172 с. [Razrabotka bioanalogichnykh (biopodobnykh) lekarstvennykh preparatov, sodержashchikh v kachestve farmatsevticheskoy substantsii genno-inzhenernyy insulin cheloveka ili analogi insulina cheloveka. Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennykh sredstv. Vol. IV. Moscow: Polygraph-plus; 2014. 172 p. (In Russ.)].
9. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза» [Decision No. 89 «Ob utverzhdenii Pravil provedeniya issledovaniy biologicheskikh lekarstvennykh sredstv Evraziyskogo ekonomicheskogo soyuza», dated 2016 November 3. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71446406/>. Ссылка активна на 12.07.2020.
10. European Medical Agency. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 Rev. 1. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf
11. Шитов Л.Н., Джурко Ю.А., Драй Р.В., и др. Применение метода иммуноферментного анализа в исследовании сравнительной фармакокинетики препаратов инсулина гларгина // *Acta biomedica scientifica*. — 2019. — Т. 4. — №1. — С. 93–101. [Shitov LN, Dzhurko YuA, Dry RV, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay method application in the study of comparative pharmacokinetics of insulin glargin preparations. *Acta biomedica scientifica*. 2019;4(1):93–101. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.1.14>
12. Rabiee A, Magruder JT, Grant C, et al. Accuracy and reliability of the Nova StatStrip glucose meter for real-time blood glucose determinations during glucose clamp studies. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(5):1195–1201. doi: <https://doi.org/10.1177/193229681000400519>
13. Lindquist KA, Chow K, West A, et al. The StatStrip glucose monitor is suitable for use during hyperinsulinemic euglycemic clamps in a pediatric population. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(5):298–302. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2013.0288>
14. Heise T, Nosek L, Ronn BB, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with Type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(6):1614–1620. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.6.1614>
15. Chow SC, Shao J, Wang H. Sample size calculations in clinical research. 2nd ed. Statistics in Medicine; 2008.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Авдеева Ольга Ильинична**, к.фарм.н., медицинский писатель департамента клинических исследований ГК «Герофарм» [Olga I. Avdeeva, PhD in Pharmaceutical Science]; адрес: 191144, Санкт-Петербург, Дегтярный переулок, д. 11, лит. Б. [address: 11, lit. B, Degtyarny pereulok, St. Petersburg, 191144 Russian Federation];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6759-4283>; eLibrary SPIN: 2395–3691; e-mail: olga.avdeeva@geropharm.com

Майоров Александр Юрьевич, д.м.н. [Alexander Y. Mayorov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/000-0001-5825-3287>;
eLibrary SPIN: 4275-7779; e-mail: education@endocrincentr.ru

Драй Роман Васильевич, к.м.н. [Roman V. Drai, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4594-6097>;
eLibrary SPIN: 5271-0404; e-mail: roman.drai@geropharm.com

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н. [Tatiana L. Karonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>;
eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

Макаренко Игорь Евгеньевич, к.м.н. [Igor E. Makarenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2308-0608>;
eLibrary SPIN: 8213-1789; e-mail: igor.makarenko@geropharm.com

Кокшарова Екатерина Олеговна, н.с. [Ekaterina O. Koksharova, MD, research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9896-4681>; eLibrary SPIN: 335-3438; e-mail: katekoksharova@gmail.com

Мишина Екатерина Евгеньевна, н.с., аспирант [Ekaterina E. Mishina, MD, research associate, PhD student];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5371-8708>; eLibrary SPIN: 2115-7697; e-mail: eka-mi@rambler.ru

Афонькина Олена Валерьевна [Olena V. Afonkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8880-530X>;
eLibrary SPIN-код: 9910-4945; e-mail: ale3857@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Майоров А.Ю., Драй Р.В., Каронова Т.Л., Авдеева О.И., Макаренко И.Е., Кокшарова Е.О., Мишина Е.Е., Севастьянова Ю.А., Афонькина О.В. Оценка биоподобия препаратов РинГлар® (ООО «Герофарм», Россия) и Лантус® («Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия) с использованием метода эугликемического гиперинсулинемического клэмп у пациентов с сахарным диабетом 1 типа: двойное слепое рандомизированное клиническое исследование // Сахарный диабет. — 2020. — Т. 23. — №4. — С. 304–315. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10095>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mayorov AY, Drai RV, Karonova TL, Avdeeva OI, Makarenko IE, Koksharova EO, Mishina EE, Sevastyanova YA, Afonkina OV. Evaluation of biosimilarity of RinGlar® (GEROPHARM LLC, Russia) and Lantus® (Sanofi–Aventis Deutschland GmbH, Germany) using the euglycemic hyperinsulinemic clamp technique in patients with type 1 diabetes: double-blind randomized clinical trial. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):304–315. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10095>