

Изучение эквивалентности и сопоставимой иммуногенности биосимиляра инсулина аспарт в сравнении с зарегистрированным аналогом

Т.Л. Каронова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>, karonova@mail.ru

А.Ю. Майоров², <https://orcid.org/0000-0001-5825-3287>

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Рост распространенности сахарного диабета в последние годы значительно ускорился. Ситуацию заметно усложнила пандемия COVID-19. С одной стороны, сахарный диабет является фактором риска тяжелого течения инфекции, а с другой – COVID-19 повышает риск развития сахарного диабета. Сохраняются и другие негативные факторы, снижающие результативность принимаемых мер по борьбе с этим заболеванием: недостаточная осведомленность населения о сахарном диабете, его последствиях и превентивных мерах, что способствует низкой настороженности в отношении заболевания и пренебрежению активной профилактикой сахарного диабета с целью устранения корректируемых факторов риска. В свою очередь, это приводит к увеличению числа лиц с инсулинорезистентностью и предиабетом. Другой немаловажный аспект – отсутствие эффективного постоянного контроля гликемии у многих пациентов с сахарным диабетом, что повышает риск развития осложнений и инвалидизации в последующем. Доступность лекарственных препаратов для лечения, в особенности инсулина, также является проблемой, решению которой может способствовать разработка и вывод на фармацевтический рынок биосимиляров оригинальных лекарственных препаратов инсулина. Важное условие для возможности перевода пациентов на более доступные биоаналоги инсулина – доказанная в соответствии с актуальными рекомендациями Евразийского экономического союза (ЕЭАС) сопоставимость с референтным инсулином на всех этапах доклинических и клинических исследований. Они включают в себя использование гиперинсулинемического эугликемического клэмп-метода для оценки фармакокинетики и фармакодинамики, а также исследования по оценке иммуногенности.

Ключевые слова: сахарный диабет, распространенность, гликированный гемоглобин, гликемия, инсулин аспарт, биосимилар, гиперинсулинемический эугликемический клэмп-метод

Для цитирования: Каронова Т.Л., Майоров А.Ю. Изучение эквивалентности и сопоставимой иммуногенности биосимиляра инсулина аспарт в сравнении с зарегистрированным аналогом. *Медицинский совет.* 2022;16(10):75–82. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-75-82>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Study of equivalence and comparable immunogenicity of biosimilar insulin aspart in comparison with the registered analogue

Tatiana L. Karonova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>, karonova@mail.ru

Alexander Y. Mayorov², <https://orcid.org/0000-0001-5825-3287>

¹ Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

² Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

The increase in the prevalence of diabetes mellitus has accelerated significantly in recent years. The situation has been greatly complicated by the COVID-19 pandemic. On the one hand, diabetes mellitus is a risk factor for a severe course of infection, and on the other hand, COVID-19 increases the risk of developing diabetes mellitus. There remain other negative factors that reduce the effectiveness of measures taken to combat the disease: lack of public awareness about diabetes, its effects and preventive measures, which contributes to low vigilance against the disease and neglect of active prevention of diabetes in order to eliminate correctable risk factors. In turn, this leads to an increase in the number of people with insulin resistance and prediabetes. Another important aspect is the lack of effective continuous glycemic control in many patients with diabetes, which increases the risk of complications and disability later in life. The availability of drugs for treatment, especially insulin, is also a problem that can be solved by developing and introducing biosimilars of original insulin drugs on the pharmaceutical market. An important condition for the possibility of transferring patients to more affordable insulin biosimilars is comparability with the reference insulin at all stages of preclinical and clinical trials, proven in accordance with current ESE recommendations. These include the use of the hyperinsulinemic euglycemic clamp method to evaluate pharmacokinetics and pharmacodynamics, as well as immunogenicity studies.

Keywords: diabetes mellitus, prevalence, glycated hemoglobin, glycemia, insulin aspart, biosimilar, hyperinsulinemic euglycemic clamp-method

For citation: Karonova T.L., Mayorov A.Y. Study of equivalence and comparable immunogenicity of biosimilar insulin aspart in comparison with the registered analogue. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(10):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-75-82>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является не только одним из широко распространенных хронических неинфекционных заболеваний, но и актуальной социально-экономической проблемой. Это обусловлено несколькими факторами: хроническое течение заболевания, приводящее к поражению органов-мишеней, ранняя инвалидизация и высокая смертность от сердечно-сосудистых осложнений, а также устойчивая многолетняя тенденция к увеличению количества новых случаев болезни, особенно среди лиц трудоспособного возраста¹ [1]. В данных условиях критическое значение приобретают своевременная диагностика и доступность для пациентов рекомендованных к назначению препаратов.

РОСТ БРЕМЕНИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

По оценкам Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) в 2000 г. в мире насчитывалось около 151 млн взрослых с СД. Всего за пару десятилетий, к 2021 г., их число возросло более чем в 3,5 раза и достигло отметки в 537 млн. Кроме того, 1,1 млн детей и подростков в возрасте до 20 лет живут с СД 1 типа (СД1). Не может не настораживать и ухудшение прогноза в отношении роста новых случаев заболевания. Так, если в 2010 г. глобальный прогноз по уровню заболеваемости СД на 2025 г. составлял 438 млн случаев, то в 2021 г. ожидаемое к 2045 г. значение составляет уже 783 млн случаев² (рис. 1) [2–20].

Существенный негативный вклад в увеличение количества новых случаев СД и роста бремени заболевания вносит и пандемия COVID-19. Как известно, СД – один из факторов риска развития неблагоприятных исходов вследствие более тяжелого течения инфекции на фоне хронической гипергликемии и других отягощающих факторов, характерных для данной категории пациентов (пожилой возраст, избыточная масса тела, высокий индекс коморбидности). В недавно проведенном масштабном когортном исследовании Y. Xie et al. (181 280 пациентов с подтвержденным COVID-19 и 2 группы сравнения без коронавирусной инфекции – 4 118 441 и 4 286 911 человек соответственно) было установлено, что COVID-19 повышает риск развития СД, поэтому заболевание можно рассматривать

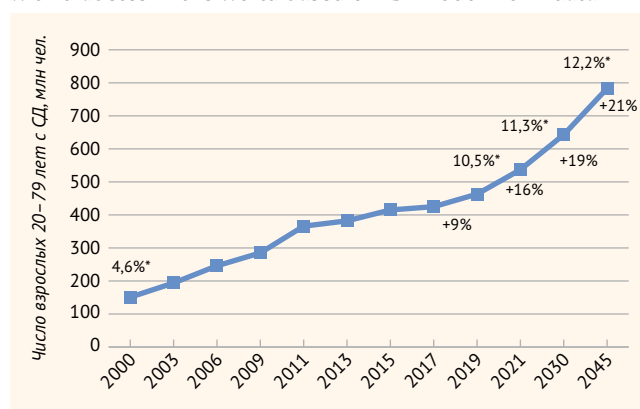
как один из потенциальных компонентов постковидного синдрома [21]. Представляется целесообразным учитывать полученные данные при ведении как пациентов с COVID-19, так и больных в постковидном периоде, уделяя повышенное внимание выявлению и лечению СД.

В Российской Федерации, как и во всех странах мира, многие годы отмечается значимый рост распространенности СД: с 2000 г. численность пациентов с СД увеличилась более чем в 2 раза. По данным регистра СД на 01.01.2021 г. в РФ на диспансерном учете состоят 4 799 552 (3,23% населения) пациентов с СД, из них СД1 болеет 5,5% (265,4 тыс.), СД2 – 92,5% (4,43 млн), другими типами СД – 2,0% (99,3 тыс.). В группу «другие типы СД» входят пациенты с нарушением толерантности к глюкозе (67,3 тыс.), нарушением гликемии натощак (12,1 тыс.), гестационным СД (9,4 тыс.) и другими специфическими типами СД (10,4 тыс.). Распространенность СД1 в 2020 г. в среднем в РФ составила 180,9/100 тыс. населения, СД2 – 3022,1/100 тыс. населения. В период с 2016 по 2020 гг. отчетливо видно увеличение частоты встречаемости СД, а общий рост обусловлен преимущественно СД2 (рис. 2) [22].

Следует принимать во внимание, что эти данные могут не полностью отражать реальную распространенность СД, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты первого национального эпидемиологического кросс-секционного исследования по выявлению распространенности СД2, проведенного на территории РФ с сентября 2013 г. по февраль 2015 г. (NATION), демонстрируют, что истинная распространенность СД2 в 2 раза превышает зарегистрированную и составляет 5,4% [23–25]. Согласно данным проведенного исследования СД2 чаще выявлялся у лиц старше 45 лет с факторами риска

● **Рисунок 1.** Оценки и прогнозы числа взрослых с СД в мире на основе данных IDF 2000–2021 гг.

● **Figure 1.** Estimates and projections of the number of adults with diabetes in the world based on IDF 2000–2021 data



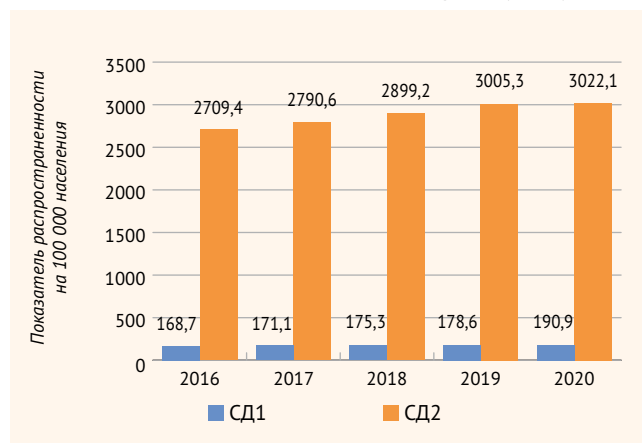
* Число взрослых 20–79 лет с СД в % от популяции.

¹ Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. American Diabetes Association; 2022. Available at: https://diabetesjournals.org/care/issue/45/Supplement_1; Global Guideline for Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation; 2012. 123 p. Available at: <https://www.iapb.org/wp-content/uploads/Global-Guideline-for-Type-2-Diabetes-IDF-2012.pdf>.

² Руководство по борьбе с диабетом на основе Диабетического атласа Международной Диабетической Федерации (IDF) 9-го издания, 2019 г. International Diabetes Federation. 28 с. Режим доступа: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20191217_165723_2019_IDF_Advocacy_Guide_RU.pdf.

● **Рисунок 2.** Динамика распространенности СД на 100 тыс. населения РФ (2016–2020 гг.) на основе данных Федерального регистра пациентов с СД (2021 г.)

● **Figure 2.** Dynamics of DM prevalence per 100,000 population in the Russian Federation (2016–2020) based on data from the Federal Diabetes Patient Register (2021)



(ожирение, сердечно-сосудистые заболевания и др.). Примечательно, что более чем в половине случаев (54%) СД2 не был диагностирован ранее. Кроме того, распространенность предиабета составила 19,3%. Таким образом, истинная численность пациентов с СД в РФ может составлять не менее 10 млн человек (около 7% населения). Нельзя не отметить, что это представляет серьезную угрозу в долгосрочной перспективе, ведь многие пациенты все еще остаются без верифицированного диагноза и не получают необходимого лечения, в результате чего имеют повышенный риск развития сосудистых осложнений [23–25].

Очевидно, что СД и его осложнения влекут за собой существенные финансовые затраты для людей с СД и их семей, а также повышают нагрузку на систему здравоохранения и экономику за счет прямых медицинских расходов и косвенных потерь из-за утраты работоспособности многими пациентами. Учитывая существующие тенденции, снижение медико-социального ущерба, обусловленного ростом распространенности СД, можно по праву считать одним из приоритетных направлений развития системы здравоохранения. Необходимы дополнительные усилия по раннему выявлению заболевания, более активная просветительская работа, оптимизация терапии и повышение ее доступности с целью достижения надежного контроля СД.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Один из важнейших критериев оценки контроля СД – поддержание целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Для большинства взрослых пациентов с СД адекватный целевой уровень HbA_{1c} – менее 7,0% [25]. Продолжающаяся пандемия COVID-19 увеличила прогностическую значимость этого показателя [26]. В исследовании G.U. Ustun et al. приняли участие пациенты с СД и COVID-19 ($n = 46$), с СД и высоким уровнем HbA_{1c} , но без COVID-19 ($n = 30$) и без СД, но с COVID-19 ($n = 66$). Было показано, что наличие СД и высокий уровень HbA_{1c} ассоциированы с повышенным риском смерти и более тяже-

лым воспалительным процессом. Так, у пациентов с СД были зарегистрированы более высокие уровни маркеров воспаления: СОЭ, прокальцитонина, С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы (табл. 1) [26].

Таким образом, достижение и поддержание целевых значений HbA_{1c} является несомненным предиктором улучшения течения любых инфекционных заболеваний, в т. ч. и COVID-19.

ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Пациентам с СД1 преимущественно требуется базис-болюсная инсулиноterapia в режиме многократных инъекций или непрерывной подкожной инфузии с разделением инсулина на базальный, прандиальный и коррекционный. Корректировать дозу инсулина следует до достижения индивидуальных целевых показателей гликемического контроля каждый день, учитывая данные самоконтроля гликемии и количество углеводов в рационе. При планировании обеспечения пациента инсулином следует использовать условную среднесуточную дозу инсулина, включающую в себя не только базальный и прандиальный инсулины, но и инсулин для коррекции гипергликемии и проверки проходимости инсулиновой иглы. Пациентов с СД2 необходимо информировать о том, что им может быть назначена инсулиноterapia при определенных условиях (развитие острых осложнений, отсутствие достижения целевых показателей гликемического контроля гликемии, выраженные клинические проявления метаболической декомпенсации и др.). Пациентам с СД2, нуждающимся в интенсификации сахароснижающего лечения, рекомендуется учитывать преимущества арГПП-1 над препаратами инсулина для снижения риска гипогликемии, предотвращения увеличения массы тела или для получения допол-

● **Таблица 1.** Сравнение % госпитализированных больных с COVID-19 в ОИТ и их смертности, лабораторные данные пациентов трех групп (адаптировано) [26]

● **Table 1.** Comparison of % of hospitalized patients with COVID-19 in the ICU and their mortality, laboratory data of patients in three groups (adapted) [26]

Показатели	Норма	СД(+), ↑ HbA_{1c} /COVID-19(-) ($n = 30$)	СД(+)/COVID-19(+) ($n = 46$)	СД(-)/COVID-19(+) ($n = 66$)
HbA_{1c} (%)	≤6,0	9,50 ± 2,64	11,68 ± 2,91	5,58 ± 0,43
ОИТ* (%)	–	–	32,61	28,79
Смертность (%)	–	–	39,96	7,58
Маркеры воспаления				
СОЭ (мм/ч)	2–20	30,50 ± 18,42	46,07 ± 23,52	39,59 ± 23,81
РСТ (нг/мл)	<0,05	0,30 ± 0,01	0,66 ± 0,88	0,34 ± 0,82
СРБ (мг/л)	<5	53,54 ± 60,77	111,73 ± 101,52	92,87 ± 78,28
ЛДГ (ед/л)	130–230	272,80 ± 105,37	381,50 ± 235,88	277,89 ± 105,12

ОИТ – отделение интенсивной терапии; РСТ – прокальцитонин; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа

* Количество пациентов группы, наблюдавшихся в ОИТ (%).

нительных преимуществ. Интенсификация инсулинотерапии при СД2 проводится при отсутствии достижения целевых показателей гликемического контроля в течение 3–6 мес. (на используемом режиме), при повышении риска развития гипогликемии в процессе титрования дозы, при использовании только базального инсулина (из-за большой однократной дозы), если режим питания предполагает необходимость интенсификации инсулинотерапии [25].

ПРОБЛЕМА ДОСТУПНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

В нынешней ситуации вызывает беспокойство тот факт, что около 50% пациентов с СД2 не получают необходимого им инсулина, что подвергает их риску инвалидирующих и необратимых осложнений, многие из которых можно избежать³. Поэтому одна из приоритетных задач современной медицины – расширение доступа к средствам диагностики СД и лекарственным препаратам (ЛП), в особенности к инсулину. Важным шагом в этой связи стало учреждение в 2019 г. пилотной программы ВОЗ по преквалификации инсулина, направленной на повышение его доступности за счет увеличения оборота продукции гарантированного качества на фармацевтическом рынке, расширения возможностей по выбору поставщиков и снижения цен для пациентов.

В связи с тем, что срок патентной защиты многих аналогов инсулина истек или близится к окончанию, открываются возможности для создания их версий или биоаналогов (биоподобный ЛП, биосимиляр). Биоаналог – биологический ЛП, который является идентичным по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим ЛП в такой же лекарственной форме и имеет идентичный способ введения.

В настоящее время российское законодательство полностью синхронизировано с европейскими стандартами в отношении подходов к доказательству идентичности биоподобных препаратов инсулина. Препараты инсулина и аналогов инсулина – биологические ЛП, в связи с чем для определения их взаимозаменяемости с оригинальными препаратами должны быть проведены сравнительное изучение физико-химических и биологических свойств, оценка биосимилярности с оригинальным препаратом, которые включают в себя использование гиперинсулинемического эугликемического клэмп-метода (ГЭК) для оценки фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД), а также исследования по оценке иммуногенности, эффективности и безопасности⁴ [27, 28]. Биосимиляр инсулина

может считаться биоэквивалентным, если доказана сопоставимость с референтным инсулином на всех этапах доклинических и клинических исследований [27].

Общепризнанным считается, что ГЭК – наилучший из доступных методов определения действия инсулина, «золотой стандарт» изучения фармакодинамических свойств антидиабетических препаратов⁵ [27, 29, 30]. В ходе ГЭК увеличивают плазменную концентрацию инсулина (за счет его подкожного введения), а содержание глюкозы в крови поддерживают (clamp – англ., «зажимать в тиски») в заранее определенном диапазоне с помощью регулирования введения глюкозы. ГЭК проводят вручную или с помощью автоматизированной процедуры, причем оба метода дают схожие и воспроизводимые результаты. ГЭК с целью регистрации лекарственных препаратов впервые в РФ провела компания ГЕРОФАРМ⁶. Исследования были организованы под руководством высококвалифицированных исследователей в 2 центрах: Национальном медицинском исследовательском центре имени В.А. Алмазова и Национальном медицинском исследовательском центре эндокринологии.

ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОАНАЛОГА ИНСУЛИНА УЛЬТРАКОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ

На российском фармацевтическом рынке зарегистрирован биоаналог инсулина аспарт (РинФаст®) – аналог инсулина ультракороткого действия. Согласно инструкции по медицинскому применению РинФаст® показан к применению при СД у взрослых, подростков и детей старше 1 года, как и оригинальный препарат. Важно отметить, что РинФаст® успешно прошел клинические испытания в полном соответствии с рекомендациями ЕАЭС.

Результаты анализов биоаналога инсулина аспарт GP40071 РинФаст® (GP-Asp, ГЕРОФАРМ) показали его физическую, химическую и функциональную (ФД *in vitro*) идентичность с препаратом сравнения – оригинальным ЛП НовоРапид® Пенфилл® (Novo-Asp, Novo Nordisk).

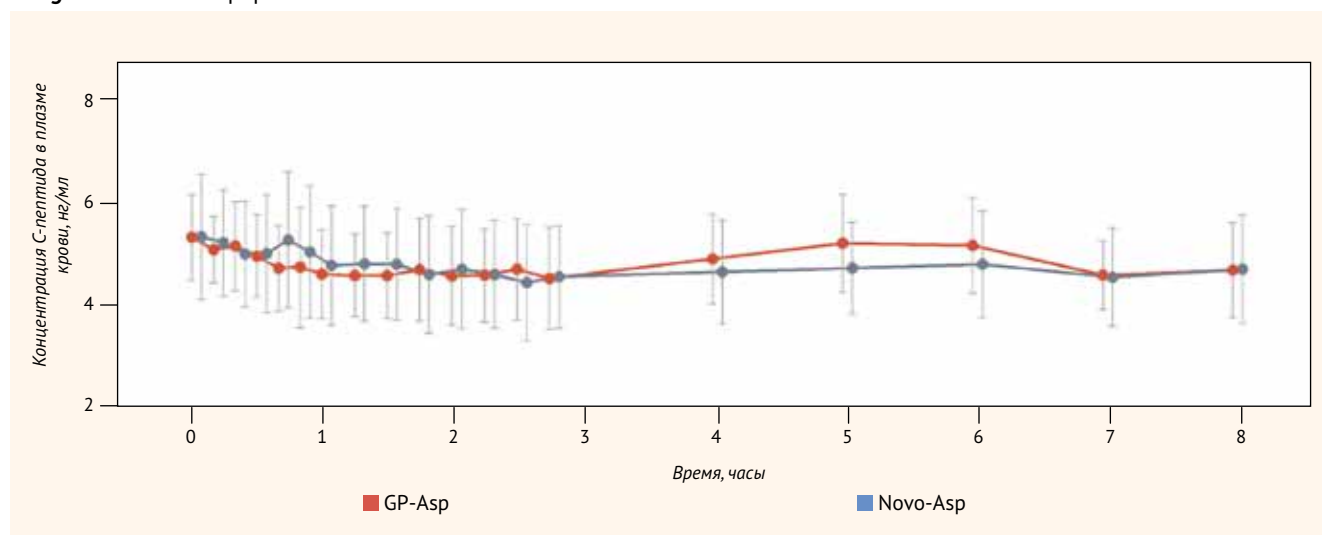
Рандомизированное, двойное слепое, перекрестное исследование I фазы включало 2 периода. 26 здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 50 лет, отвечающих критериям включения в исследование, прошли процедуру ГЭК после однократной подкожной инъекции в дозе 0,3 МЕ/кг препарата GP-Asp или препарата Novo-Asp в область живота. Во время каждого ГЭК у всех участников через определенные промежутки времени был взят 21 образец венозной крови объемом 9 мл для оценки концентрации инсулина аспарт и С-пептида. Уровень С-пептида как стабильный индикатор секреции инсулина контролировался для подтверждения отсутствия выработки эндогенного инсулина (рис. 3). После

³ Глобальный пакт ВОЗ для ускорения действий по борьбе с диабетом. Всемирная организация здравоохранения. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/14-04-2021-new-who-global-compact-to-speed-up-action-to-tackle-diabetes>.

⁴ Обзор доказательств по инсулину и его применению в терапии сахарного диабета. Health Action International; 2018. 38 с. Режим доступа: https://accisstoolkit.haiweb.org/wp-content/uploads/2021/02/ACCIS_Insulin_Guidelines_Russian_Translation.pdf; BTO, WIPO, ВОЗ. Повышение доступности медицинских технологий и инноваций. 2-е изд. 2021. 144 с. Режим доступа: https://www.wipo.int/edocs/pubdocs/ru/wipo_pub_628_2020.pdf; IFPMA, AIMP. Подобные биотерапевтические препараты. Научные основы и вопросы регулирования. М.; 2014. 44 с. Режим доступа: https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/01/IFPMA_Biosimilars_RUS.pdf; Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411954/cncd_21112016_89; Постановление Правительства РФ от 5 сентября 2020 г. №1360 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/565687356>.

⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411954/cncd_21112016_89; Постановление Правительства РФ от 5 сентября 2020 г. №1360 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/565687356>.
⁶ Клинические исследования. Инсулины ГЕРОФАРМ успешно прошли все необходимые клинические исследования в соответствии с международными требованиями. ГЕРОФАРМ. Режим доступа: <https://geropharm.ru/klinicheskie-issledovaniya>.

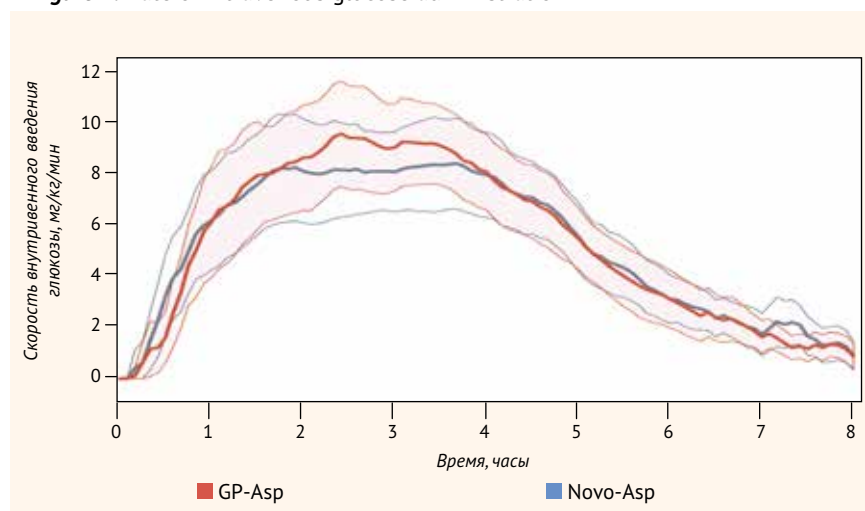
- **Рисунок 3.** Концентрация С-пептида в плазме крови
 ● **Figure 3.** Plasma C-peptide concentration



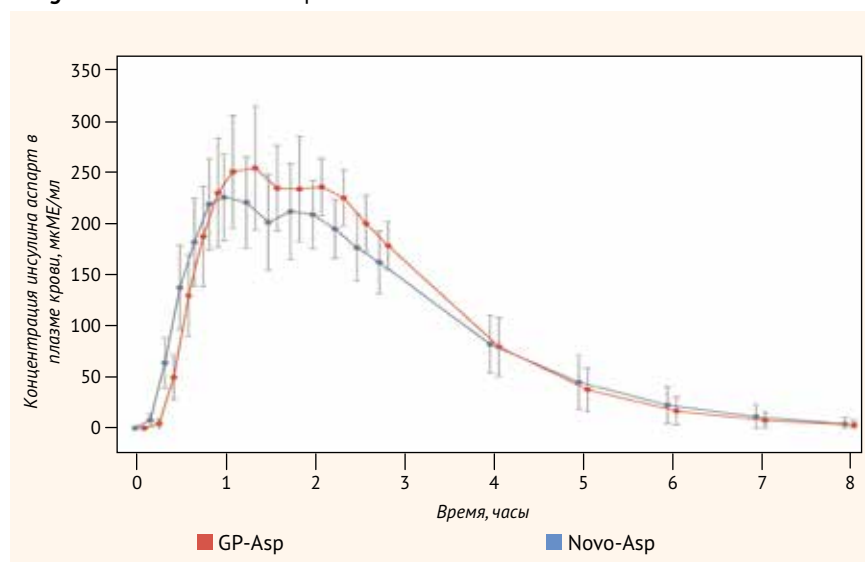
инъекций инсулина аспарт уровень глюкозы в плазме крови контролировался каждые 5 мин в течение 8 ч. Корректировка скорости внутривенного введения глюкозы (СВВГ) проводилась по результатам измерения уровня глюкозы в крови. Значения СВВГ использовались для оценки профилей ФД исследуемых препаратов (рис. 4). Концентрация инсулина аспарт в образцах крови определялась с помощью валидированного метода ИФА и использовалась для расчета ФК параметров инсулина аспарт и построения кривых зависимости концентрации от времени (рис. 5). Было установлено, что 90% ДИ для соотношений средних геометрических значений первичных параметров ФК ($AUC_{ins,0-t^*} C_{ins,max}$) и ФД ($СВВГ_{max}, AUC_{СВВГ,0-t^*}$) препарата GP-Asp находились в пределах диапазона сопоставимости от 80 до 125%, что говорит об идентичности сравниваемых препаратов. Профили безопасности препаратов также были сопоставимы (табл. 2).

Безопасность и эффективность инсулина аспарт GP40071 (GP-Asp) и препарата НовоРapid® (NN-Asp) сравнивались в рандомизированном открытом контролируемом 26-недельном клиническом исследовании не меньшей эффективности III фазы с активным контролем [31]. В данное исследование было включено 264 пациента с СД1 (уровень HbA_{1c} – 7,1–12,0%), рандомизирован-

- **Рисунок 4.** Скорость внутривенного введения глюкозы
 ● **Figure 4.** Rate of intravenous glucose administration



- **Рисунок 5.** Концентрация инсулина аспарт в плазме крови
 ● **Figure 5.** Plasma insulin aspart concentration



- **Таблица 2.** Нежелательные явления у пациентов при оценке ФК и ФД
 ● **Table 2.** Undesirable events in patients at FK and FD assessment

GP-Asp (n = 26)			Novo-Asp (n = 26)		
Количество пациентов с одним или несколькими НЯ (%)	Тяжесть	Случаи	Количество пациентов с одним или несколькими НЯ (%)	Тяжесть	Случаи
2 (7,7%)	легкие	2	2 (7,7)	легкие	2
	средние	0		средние	0
	тяжелые	0		тяжелые	0
	Всего	2		Всего	2
НЯ, представляющие особый интерес (%)	- реакция в месте инъекции - гиперчувствительность	0 (0%) 0 (0%)	НЯ, представляющие особый интерес (%)	- реакция в месте инъекции - гиперчувствительность	0 (0%) 0 (0%)

НЯ – нежелательные явления

- **Таблица 3.** Результаты оценки иммуногенности
 ● **Table 3.** Results of immunogenicity assessment

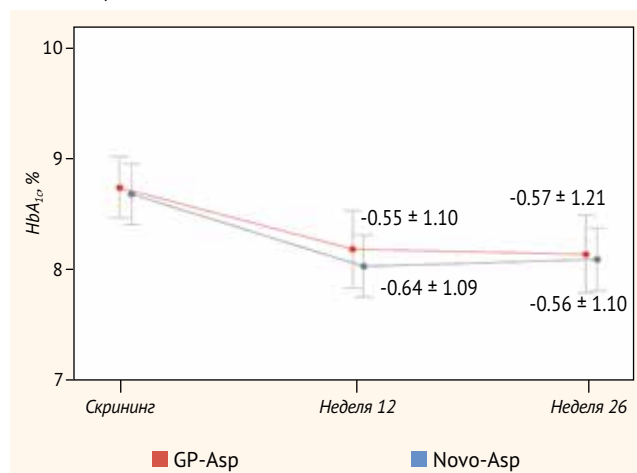
Показатели	GP-Asp (n = 132)	NN-Asp (n = 132)	p
Участники с положительным и отрицательным иммунным ответом (антитела) на исходном уровне, n (%)			
Положительный результат теста на антитела	10 (7,6%)	12 (9,1%)	0,824
Отрицательный результат теста на антитела	122 (92,4%)	120 (90,9%)	
Участники с иммунным ответом, n (%)			
на 12-й нед.			0,375
• пациенты с иммунным ответом	7 (5%)	4 (3%)	
• пациенты без иммунного ответа	123 (93%)	128 (97%)	
на 26-й нед.			0,323
• пациенты с иммунным ответом	12 (9%)	7 (5%)	
• пациенты без иммунного ответа	118 (89%)	125 (95%)	
Изменение концентрации АИА относительно исходного уровня, ЕД/мл (среднее значение ± стандартное отклонение)			
• на 12-й нед.	1,18 ± 7,77	0,21 ± 2,09	0,718
• на 26-й нед.	1,65 ± 7,11	0,40 ± 2,45	0,084
Участники с нейтрализующими АИА, n (%)			
• на момент скрининга	29 (22%)	29 (22%)	1,000
• на 26-й нед.	29 (22%)	29 (22%)	1,000
• недавно появившиеся нейтрализующие АИА	12 (9,1%)	14 (10,6%)	1,000

АИА – антиинсулиновые антитела; GP-Asp – GP40071 инсулин аспарт; NN-Asp – НовоРапид® ПенФилл®

ных в соотношении 1:1 в группу однократного ежедневного приема препарата GP-Asp (n = 132) или препарата NN-Asp (n = 132). Период исследования включал процедуру скрининга (до 4 нед.), титрацию дозы инсулина (4 нед.) и период лечения стабильной дозой препарата (22 нед.). Участники исследования вводили инсулин с помощью шприц-ручек. Дозу инсулина титровали на основании

- **Рисунок 6.** Уровень HbA_{1c} (%) по визитам*

- **Figure 6.** HbA_{1c} levels (%) by visit (mean value ± standard deviation)



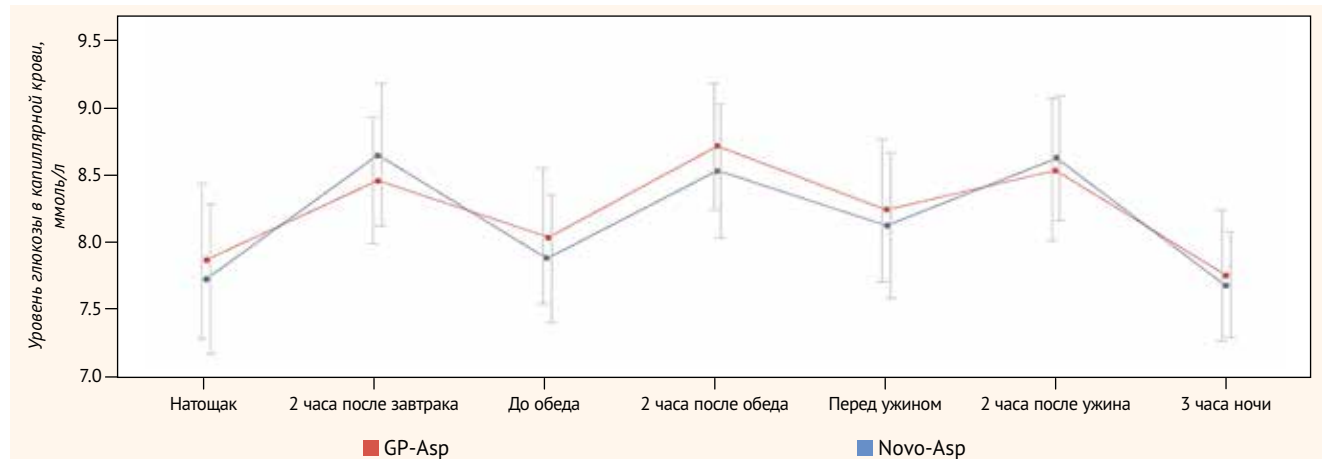
* Среднее значение ± стандартное отклонение.

результатов самоконтроля гликемии с целью достижения оптимального контроля гликемии. Первичная конечная точка оценки безопасности – иммунный ответ на 26-й нед. Группы оказались схожими по частоте возникновения иммунного ответа (p = 0,323) и по другим конечным точкам оценки безопасности (табл. 3).

Среднее изменение уровня HbA_{1c} по сравнению с исходным уровнем составило –0,57% для препарата GP-Asp и –0,56% для препарата NN-Asp и не различалось между группами (p = 0,955) (рис. 6). Межгрупповое различие среднего изменения уровня HbA_{1c} (95% ДИ) на 26-й нед. относительно исходного уровня составило 0,00% (–0,26, 0,25). Дозы инсулина, уровень глюкозы в плазме крови натощак и 7-точечный гликемический профиль (рис. 7) были одинаковыми между группами (p > 0,05). Количество пациентов, перенесших гипогликемические эпизоды, не различалось между группами (p = 0,497). Частота возникновения НЯ в группе GP-Asp была сопоставимой с группой NN-Asp (табл. 4).

Таким образом, инсулин аспарт GP40071 (РинФаст®) продемонстрировал идентичность оригинальному ЛП с точки зрения ФК, ФД и безопасности. Ввиду того, что идентичность инсулина аспарт GP40071 референтному

- **Рисунок 7.** Значения самостоятельно контролируемого 7-точечного гликемического профиля (ммоль/л) на 26-й неделе*
- **Figure 7.** Self-controlled 7-point glycemic profile values (mmol/L) at week 26. (mean value $\pm$ standard deviation)*



* Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение.

- **Таблица 4.** Нежелательные явления у пациентов при оценке иммуногенности
- **Table 4.** Patient adverse events in immunogenicity assessment

Показатели	GP-Asp (n = 132)	NN-Asp (n = 132)
Участники с одним или более НЯ, n (%)	38 (28,8%)	51 (38,6%)
НЯ (всего) (количество случаев)	56	88
• легкие	52	68
• средние	4	18
• тяжелые	0	2
Нежелательные лекарственные реакции (количество случаев)	2	7
Серьезные НЯ (количество случаев)	2	8
НЯ, представляющие особый интерес (количество случаев)		
• реакции в месте инъекции препарата	1	0
• реакции гиперчувствительности	0	0

НЯ – нежелательные явления

инсулину доказана в соответствии с установленными требованиями, то согласно Постановлению Правительства РФ от 5 сентября 2020 г. №1360 он может считаться взаимозаменяемым препаратом по отношению к оригинальному⁷ [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неуклонный рост распространенности СД и увеличение бремени заболевания делают повышение доступности лечения одной из первоочередных задач. Более широкое применение в клинической практике биоаналогов инсулина (их безопасность и эффективность совпадают с оригинальным препаратом и доказаны в полном соответствии с актуальными рекомендациями ЕАЭС) может повысить доступность лечения для многих пациентов с СД, нуждающихся в инсулинотерапии.

Поступила / Received 18.04.2022
Поступила после рецензирования / Revised 11.05.2022
Принята в печать / Accepted 16.05.2022

⁷ Постановление Правительства РФ от 5 сентября 2020 г. №1360 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения». Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/565687356>.

Список литературы / References

- Дедов И.И., Омеляновский В.В., Шестакова М.В., Авксентьева М.В., Игнатова В.И. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2016;19(1):30–43. Режим доступа: <https://www.dia-endojournals.ru/dia/article/view/7784>. Dedov I.I., Omelyanovskiy V.V., Shestakova M.V., Avksentieva M.V., Ignatieva V.I. Diabetes mellitus as an economic problem in Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(1):30–43. (In Russ.) Available at: <https://www.dia-endojournals.ru/dia/article/view/7784>.
- Ogurtsova K., Guariguata L., Barengo N.C., Ruiz P.L., Sacre J.W., Karuranga S. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109118. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109118>.
- Sun H., Saedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B.B. et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>.
- Guariguata L. By the numbers: new estimates from the IDF Diabetes Atlas Update for 2012. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;98(3):524–525. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.11.006>.
- Unwin N., Gan D., Whiting D. The IDF Diabetes Atlas: providing evidence, raising awareness and promoting action. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):2–3. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.11.006>.
- Whiting D.R., Guariguata L., Weil C., Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(3):311–321. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.10.029>.
- Guariguata L. Contribute data to the 6th edition of the IDF Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(2):280–281. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.02.006>.
- Cho N.H. Q&A: Five questions on the 2015 IDF Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;115:157–159. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.048>.
- Ogurtsova K., da Rocha Fernandes J.D., Huang Y., Linnenkamp U., Guariguata L., Cho N.H. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:40–50. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>.
- da Rocha Fernandes J., Ogurtsova K., Linnenkamp U., Guariguata L., Seuring T., Zhang P. et al. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;117:48–54. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.016>.

11. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S., Huang Y., da Rocha Fernandes J.D., Ohlrogge A.W., Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271–281. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>.
12. Chatterjee S., Khunti K., Davies M.J. Type 2 diabetes. *Lancet.* 2017;389(10085):2239–2251. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2).
13. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. 9th ed. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>.
14. Williams R., Karuranga S., Malanda B., Saeedi P., Basit A., Besançon S. et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. 9th ed. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108072. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108072>.
15. Tönnes T., Rathmann W., Hoyer A., Brinks R., Kuss O. Quantifying the underestimation of projected global diabetes prevalence by the International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9(1):e002122. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002122>.
16. Tinajero M.G., Malik V.S. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(3):337–355. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.05.013>.
17. Yu M., Zhan X., Yang X., Huang Y. Measuring the global, regional, and national burden of type 2 diabetes and the attributable risk factors in all 194 countries. *J Diabetes.* 2021;13(8):613–639. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13159>.
18. Einarson T.R., Acs A., Ludwig C., Panton U.H. Economic Burden of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Value Health.* 2018;21(7):881–890. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.019>.
19. Kotwas A., Karakiewicz B., Zabielska P., Wieder-Huszla S., Jurczak A. Epidemiological factors for type 2 diabetes mellitus: evidence from the Global Burden of Disease. *Arch Public Health.* 2021;79(1):110. <https://doi.org/10.1186/s13690-021-00632-1>.
20. Goodall R., Alazawi A., Hughes W., Bravis V., Saliccioli J.D., Marshall D.C. et al. Trends in type 2 diabetes mellitus disease burden in European Union countries between 1990 and 2019. *Sci Rep.* 2021;11(1):15356. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94807-z>.
21. Xie Y., Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(5):311–321. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00044-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00044-4).
22. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет.* 2021;24(3):204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
23. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016;19(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
24. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
25. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: аргументы и факты. *Терапевтический архив.* 2016;88(10):4–8. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688104-8>.
26. Шестакова М.В., Дедов И.И. Diabetes mellitus in the Russian Federation: Arguments and facts. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2016;88(10):4–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201688104-8>.
27. Дедова И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. (ред.) *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.* 10-е изд. М.; 2021. 222 с. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.
28. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.) *Standards of specialized diabetes care.* 10th ed. Moscow; 2021. 222 p. (In Russ.) Available at: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.
29. Ustun G.U., Keskin A., Aci R., Erdem M.A., Ari M. Association between HbA_{1c} and Severity of COVID-19 Patients. *Hemoglobin.* 2021;45(2):124–128. <https://doi.org/10.1080/03630269.2021.1926278>.
30. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Викулова О.К. Проект рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по применению биосимиляров инсулина. *Сахарный диабет.* 2021;24(1):76–79. Режим доступа: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739>.
31. Dedov I.I., Shestakova M.V., Peterkova V.A., Mayorov A.Yu., Galstyan G.R., Vikulova O.K. Russian association of endocrinologist draft recommendation on insulin biosimilars using. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(1):76–79. (In Russ.) Available at: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739>.
32. Майоров А.Ю., Демидова Т.Ю., Мотовилин О.Г., Саверская Е.Н. Новое в ведении пациентов с сахарным диабетом – от контроля и лечения до персонализации в физических нагрузках и психологии. Материалы IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии». *Эффективная фармакотерапия.* 2021;17(40):40–46. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/novoe_v_vedenii_patsientov_s_sakharnym_diabetom_ot_kontrolya_i_lecheniya_do_personalizatsii_v_fizich.html.
33. Mayorov A.Yu., Demidova T.Yu., Motovilov O.G., Saverskaya E.N. New in the management of patients with diabetes mellitus – from control and treatment to personalization in physical activity and psychology. Proceedings of the IV (XXVII) National Congress of Endocrinologists with international participation «Innovative technologies in endocrinology». *Effective Pharmacotherapy.* 2021;17(40):40–46. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/novoe_v_vedenii_patsientov_s_sakharnym_diabetom_ot_kontrolya_i_lecheniya_do_personalizatsii_v_fizich.html.
34. Носков С.М., Нагибин Р.М., Луцкова Л.Н., Драй Р.В., Авдеева О.И., Макаренко И.Е. Клиническое доказательство биосимиларности препаратов Ринсулин® НПХ (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и Хумулин® НПХ («Лилли ФРАНС», Франция) с использованием метода ауликемического гиперинсулинемического клэмпа на здоровых добровольцах. *Вестник современной клинической медицины.* 2019;12(2):45–53. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12\(2\).45-53](https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(2).45-53).
35. Noskov S.M., Nagibin R.M., Lutskova L.N., Drai R.V., Avdeeva O.I., Makarenko I.E. Clinical evidence of biosimilarity of Rinsulin® NPH (Geropharm, Russia) and Humulin®NPH (Eli Lilly, France) medications by hyperinsulinemic euglycemic clamp performance in healthy volunteers. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Mediciny.* 2019;12(2):45–53. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12\(2\).45-53](https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(2).45-53).
36. Майоров А.Ю., Авдеева О.И., Кокшарова Е.О., Беликова Т.М., Мишина Е.Е., Драй Р.В. Результаты двойного слепого, рандомизированного, сравнительного, перекрестного исследования фармакокинетики и фармакодинамики препаратов генно-инженерного инсулина человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2019;3(3):47–55. <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2019-10055>.
37. Mayorov A.Yu., Avdeeva O.I., Koksharova E.O., Belikova T.M., Mishina E.E., Dry R.B. Results of a double-blind, randomized, comparative, cross-sectional study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of genetically engineered human insulin preparations. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2019;3(3):47–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2019-10055>.
38. Karonova T.L., Mayorov A.Y., Magruk M.A., Zyngirova S.T., Grigoryeva I.V., Khmel'nitskiy O.K. et al. Safety and efficacy of GP40071 compared with originator insulin aspart (NovoRapid® Penfill®) in Type 1 diabetes mellitus. *J Comp Eff Res.* 2021;10(9):763–775. <https://doi.org/10.2217/ce-2020-0208>.

Информация об авторах:

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лабораторией клинической эндокринологии, эндокринолог, профессор кафедры внутренних болезней, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; karonova@mail.ru

Майоров Александр Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий отделом прогнозирования и инноваций диабета Института диабета, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Information about the authors:

Tatiana L. Karonova, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Head of Clinical Endocrinology Research Laboratory, Endocrinologist, Professor of the Department of Internal Medicine, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; karonova@mail.ru

Alexander Y. Mayorov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Diabetes Prognosis and Innovation Department, Institute of Diabetes, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia