

# Биоэквивалентность и иммуногенность биоаналога инсулина лизпро по сравнению с референтным препаратом

Т.Л. Каронова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>, karonova@mail.ru  
 А.Т. Черникова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4878-6909>, arabicaa@gmail.com  
 А.Ю. Майоров<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5825-3287>

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

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

## Резюме

**Введение.** Инсулинотерапия – единственный метод лечения сахарного диабета (СД) 1-го типа и один из вариантов интенсификации терапии СД 2-го типа. Производство собственных биоаналогов инсулина увеличит надежность обеспечения больных препаратами, а также потенциально снизит расходы государства на здравоохранение.

**Цель.** Оценить эквивалентность показателей фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) инсулина РинЛиз® 100 МЕ/мл (ООО «Герофарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Хумалог® 100 МЕ/мл (Lilly France, Франция), а также сопоставимость показателей его безопасности – эффективности и иммуногенности.

**Материалы и методы.** Клиническое исследование было проведено в два этапа. Первый этап выполнен в дизайне двойного слепого рандомизированного сравнительного перекрестного исследования оценки ФД и ФК с использованием метода гиперинсулинемического эугликемического клэмпа (ГЭК) с участием 28 здоровых добровольцев (NCT03604575). Во время ГЭК производился регулярный забор крови для оценки концентрации глюкозы и инсулина. На основании измерения гликемии корректировали скорость инфузии глюкозы (СИГ). Эти данные использованы для расчета параметров ФД: суммарная площадь под кривой зависимости «СИГ – время» ( $AUC_{GIR}$ ) и максимальная СИГ за период наблюдения ( $GIR_{max}$ ); параметров ФК: суммарная площадь под кривой зависимости «концентрация – время» ( $AUC_{ins}$ ) и максимальная концентрация инсулина в крови за период ГЭК ( $C_{ins,max}$ ). Второй этап проведен в дизайне многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах с оценкой частоты возникновения иммунного ответа через 26 нед. терапии (NCT04023344). Сопоставимость ИП считалась доказанной, если 90%-ные доверительные интервалы для отношения геометрических средних ФК и ФД находились в пределах 80–125%.

**Результаты.** В ходе проведенного исследования установлено, что препараты инсулина РинЛиз® и Хумалог® имеют схожие профили ФК и ФД. Отношение средних геометрических значений  $AUC_{GIR}$  и  $GIR_{max}$  находились в пределах 80–125% и составляли 106 [95–118] и 108 [97–121] % соответственно. Эквивалентность также была подтверждена при оценке соотношений средних геометрических значений  $AUC_{ins}$  и  $C_{ins,max}$ , которые составили 91 [86–97] и 94 [91–97] %. На втором этапе исследования частота возникновения иммунного ответа через 26 нед. терапии между группами также не различалась.

**Выводы.** Полученные данные демонстрируют биоэквивалентность и иммуногенность инсулина РинЛиз® оригинальному препарату Хумалог® по показателям ФК, ФД и по параметрам безопасности.

**Ключевые слова:** инсулин лизпро, биосимиляр, клиническое исследование, фармакокинетика, фармакодинамика, клэмп, иммуногенность

**Благодарности.** Памяти Александра Юрьевича Майорова, внесшего неоценимый вклад в создание и изучение отечественных инсулинов.

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, принципами Надлежащей клинической практики и локальными регуляторными требованиями. Протоколы исследований были одобрены Министерством здравоохранения РФ (разрешения №483 от 04.09.2015; №644 от 11.12.2017), а также независимыми этическими комитетами при клинических центрах, на базе которых были проведены исследования.

**Для цитирования:** Каронова Т.Л., Черникова А.Т., Майоров А.Ю. Биоэквивалентность и иммуногенность биоаналога инсулина лизпро по сравнению с референтным препаратом. *Медицинский совет.* 2023;17(6):220–232. <https://doi.org/10.21518/ms2023-052>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Bioequivalence and immunogenicity of insulin LisPro biosimilar compared to reference drug

Tatiana L. Karonova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>, karonova@mail.ru  
 Alena T. Chernikova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4878-6909>, arabicaa@gmail.com  
 Alexander Y. Mayorov<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5825-3287>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre; 2 Akkuratova St., St Petersburg, 197341, Russia

<sup>2</sup> Endocrinology National Medical Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

## Abstract

**Introduction.** Insulin therapy is the only treatment for type 1 DM and one of the options for intensifying the treatment for type 2 DM. The production of own insulin biosimilars will increase patients access to the providing drugs and can potentially reduce medical costs on healthcare for government.

**Aim.** Compare the equivalence of pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD), safety, efficacy, and immunogenicity between insulin biosimilar RinLis®, 100 IU/ml (LLC GEROPHARM, Russia) to original Humalog®, 100 IU/ml (Lilly France, France).

**Materials and methods.** The clinical trial was conducted in two phases. Phase I – randomized double-blind, two-arm crossover study of PK and PD using hyperinsulinemic euglycemic clamp (HEC) method in 28 healthy volunteers (NCT03604575). During HEC regular blood sampling was performed to assess glucose and insulin concentrations. The glucose infusion rate (GIR) was adjusted based on glycemia measurement. These data were used to calculate the PD parameters: the total area under the GIR-time curve (AUC<sub>GIR</sub>) and the maximum GIR over the observation period (GIR<sub>max</sub>); PK parameters: the total area under the concentration – time curve (AUC<sub>ins</sub>) and the maximum insulin concentration over the HEC (C<sub>ins, max</sub>). Phase II – randomized multicenter open-label comparative study in parallel groups with an assessment the frequency of an immune response after 26 weeks of therapy (NCT04023344). The comparability of the studied drugs was considered proven if 90% confidence intervals (CI) for the ratio of geometric means of FC and PD were in the range of 80–125%.

**Results.** In the course of the study, it was revealed that RinLis® and Humalog® insulin had comparable PK and PD profiles. The ratio of the geometric mean values of the AUC<sub>GIR</sub> and GIR<sub>max</sub> were in the range of 80–125% and amounted to 106 [95–118] % and 108 [97–121] %, respectively. The equivalence also was confirmed by the ratio of the geometric mean values of the AUC<sub>ins</sub> и C<sub>ins, max</sub>, which amounted to 91 [86–97] % and 94 [91–97] %. In the second phase of the study after 26 weeks of therapy the frequency of immune response between two groups did not differ.

**Conclusion.** The obtained data have demonstrated the bioequivalence and immunogenicity of RinLis® insulin to the original Humalog® in terms of PK, PD and safety parameters.

**Keywords:** insulin lispro, biosimilar, clinical trial, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clamp, immunogenicity

**Acknowledgments.** In memory of Aleksander Yu. Mayorov, who made an invaluable contribution to the creation and study of Russian insulins.

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association, the principles of Good Clinical Practice and local regulatory requirements. The study protocols were approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (permission No. 483 dated 09/04/2015; No. 644 dated 11/12/2017), as well as by an independent ethics committee at the clinical centers.

**For citation:** Karonova T.L., Chernikova A.T., Mayorov A.Y. Bioequivalence and immunogenicity of insulin LisPro biosimilar compared to reference drug. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):220–232. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-052>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

По данным Международной федерации диабета, 463 млн человек страдают сахарным диабетом (СД) с прогнозом ежегодного роста и достижения цифры 552 млн к 2030 г. [1]. Инсулинотерапия – единственный метод лечения СД1 и один из вариантов интенсификации терапии СД2 [2]. Хороший гликемический контроль является не только целью лечения диабета, но и важным фактором профилактики развития хронических осложнений СД, включая сердечно-сосудистые заболевания, которые представляют собой ведущую причину смертности трудоспособного населения [3, 4].

Поскольку инсулин является биологическим препаратом, его производство, особенно аналогов инсулина, достаточно дорого и обременительно для государственной экономики [5]. Несмотря на это, производство собственных биоаналогов инсулина позволит расширить возможности терапии СД, увеличить надежность обеспе-

чения больных препаратами, увеличить конкуренцию производителей и в итоге повысить доступность препаратов для людей, страдающих СД, а также потенциально снизить расходы государства на здравоохранение [6, 7].

Биоаналог – биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения [8].

Референтный препарат – это препарат, который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности биоаналогового лекарственного препарата (биоаналога). В качестве референтного лекарственного препарата для медицинского применения чаще всего используется оригинальный лекарственный препарат [8].

В связи с тем, что препараты инсулина относятся к биологическим лекарственным средствам, производство их аналогов строго регламентируется международным,

а также российским законодательством, где отражены необходимые условия взаимозаменяемости<sup>1</sup>. Программа доказательства биосимилярности включает: исследование физико-химических свойств, *in vitro* биологическую активность (включая сравнительное исследование аффинности к обоим инсулиновым рецепторам), а также клинические исследования (КИ) с оценкой фармакокинетики (ФК), фармакодинамики (ФД) и клинической безопасности (иммуногенности) [9].

Для изучения фармакологических свойств препаратов инсулина в соответствии с российскими и международными рекомендациями используется метод гиперинсулинемического эугликемического клэмпа (ГЭК) – золотой стандарт в выявлении возможных различий ФК/ФД свойств оригинального препарата и его биоаналогов [9].

Современные требования к разработке аналогов инсулина путем модификации молекулярной структуры инсулина человека основаны на фармакокинетических профилях, которые пытаются имитировать физиологическую секрецию инсулина [10]. Аналоги инсулина ультракороткого действия (ИУКД) являются более эффективными, чем рекомбинантный человеческий инсулин, благодаря более быстрому всасыванию и началу действия, лучше имитируют физиологический прандиальный пик инсулина и приводят к снижению постпрандиального уровня глюкозы [11–13]. Потенциально это позволяет лучше контролировать уровень глюкозы, снижает количество эпизодов гипогликемии и сокращает время между инъекцией инсулина и приемом пищи, улучшая качество жизни пациента. Таким образом, ИУКД сегодня являются одними из препаратов выбора для больных как СД1, так и СД2, находящихся на многократных инъекциях инсулина [2].

Инсулин лизпро – это первый аналог инсулина, разработанный путем модификации молекулярной структуры инсулина человека, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*англ.* Food and Drug Administration, FDA) для лечения больных СД1 и СД2 [14]. Отличие молекулы инсулина лизпро – обратный порядок аминокислотной последовательности лизина и пролина в позициях 28 и 29 β-цепи, что делает его фармакокинетический профиль практически идентичным профилю активности эндогенного инсулина.

<sup>1</sup> Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues (EMA/CHMP/BMWP/32775/2005\_Rev.1). Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en-0.pdf); Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev.1). Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products\\_rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products_rev1_en.pdf); Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev.1). Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active\\_en-2.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf); Clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins – Scientific guideline (EMA/CHMP/89249/2004). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-pharmacokinetics-therapeutic-proteins-scientific-guideline#current-effective-version-section>; Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr). Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence\\_rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence_rev1_en.pdf); Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins (EMA/CHMP/BMWP/14327/2006). Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-biotechnology-derived-therapeutic-proteins-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-biotechnology-derived-therapeutic-proteins-first-version_en.pdf); Решение №89 от 3 ноября 2016 года «Об утверждении правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Режим доступа: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411954/cncd\\_21112016\\_89](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411954/cncd_21112016_89).

В связи с востребованностью данного инсулина фармацевтическая компания ООО «Герофарм» разработала биоаналог – РинЛиз – оригинального препарата Хумалог.

**Цель** – оценить эквивалентность показателей фармакокинетики и фармакодинамики инсулина РинЛиз® 100 МЕ/мл («Герофарм») в сравнении с оригинальным препаратом Хумалог® 100 МЕ/мл (Lilly France) путем проведения гиперинсулинемического эугликемического клэмпа, а также сопоставимости показателей его безопасности – эффективности и иммуногенности.

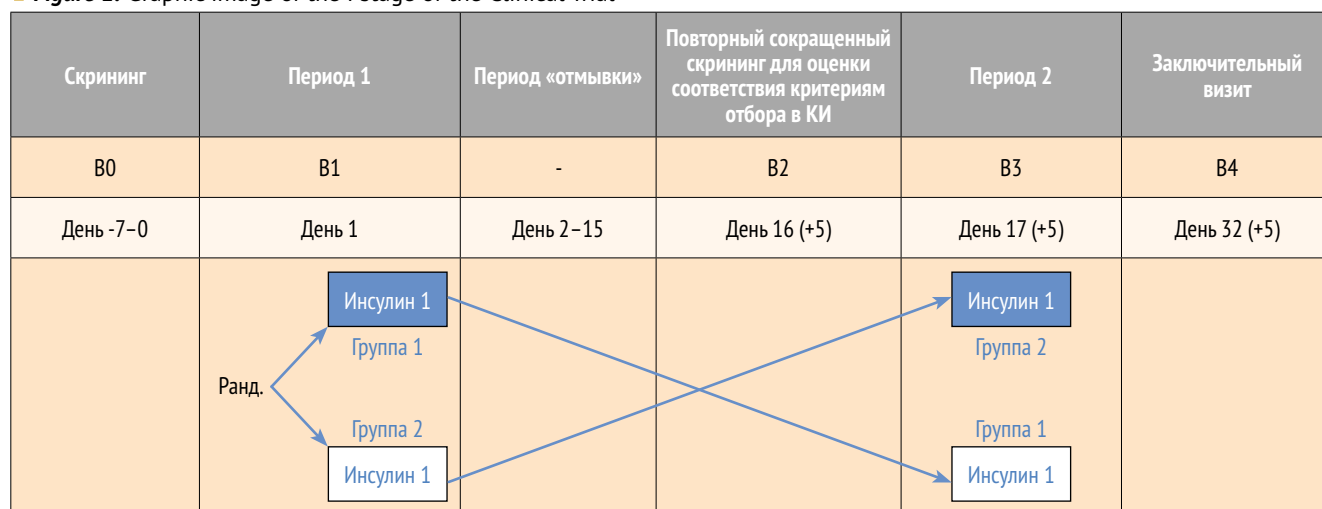
## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование было проведено в два этапа. На первом этапе проведена оценка биоэквивалентности исследуемого препарата (ИП) референтному препарату (РП) на базе клинического центра ООО «БиоЭк» (Санкт-Петербург) в дизайне двойного слепого рандомизированного сравнительного перекрестного исследования ФК и ФД с использованием метода ГЭК. В исследование было включено 28 добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 50 лет, европеоидной расы, с индексом массы тела в диапазоне от 18,5 до 27 кг/м<sup>2</sup>, с верифицированным диагнозом «здоров» по данным медицинской документации, а также подтвержденным по результатам стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. В исследование не включались лица с отягощенным семейным анамнезом (верифицированный диагноз «сахарный диабет» у ближайших родственников) или имеющие уровень глюкозы плазмы натощак равный или выше 6,1 ммоль/л; уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой в ходе перорального глюкозотолерантного теста, равный или выше 7,8 ммоль/л; уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) выше 6%, а также имеющие эпизоды гипогликемии в анамнезе. Полный список критериев невключения доступен на сайте ClinicalTrials.gov (NCT03604575).

Каждый доброволец прошел 5 визитов с периодом «отмывки». Визит 1 – скрининг. Визит 2 – исследовательский период I – ГЭК с подкожной инъекцией ИП/РП в дозе 0,3 МЕ/кг. Период «отмывки» – 14 дней после окончания периода I. Визит 3 – повторный сокращенный скрининг – оценка безопасности перед вторым периодом исследования. Визит 4 – исследовательский период II – ГЭК с подкожной инъекцией ИП/РП в дозе 0,3 МЕ/кг. Визит 5 – заключительная оценка безопасности процедур исследования. В период I была проведена процедура рандомизации: лица, прошедшие скрининг, случайным образом были рандомизированы 1:1 в одну из двух групп: первая группа получала ИП в первый период и РП во второй период. Вторая группа, наоборот, получила РП в первый период и ИП во второй период (*рис. 1*).

Все включенные в исследование лица были заранее госпитализированы, проведена оценка соблюдения рекомендуемых ограничений, включая тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе, тест на содержание наркотических веществ в моче. Каждый доброволец получал стандартизированный ужин, таким образом,

● **Рисунок 1.** Графическая схема проведения первого этапа клинического исследования  
 ● **Figure 1.** Graphic image of the I stage of the Clinical Trial



инъекции ИП предшествовал 12-часовой период голодания, а сама процедура ГЭК проводилась натощак. Перед началом процедуры ГЭК осуществляли физикальный осмотр добровольцев с оценкой жизненно важных показателей (ЖВП) для исключения отклонений в состоянии здоровья. Для начала процедуры ГЭК базальный уровень гликемии должен был соответствовать эугликемии и находиться в диапазоне 4,4–5,6 ммоль/л в течение 1 ч до инъекции. Далее добровольцу выполняли однократную подкожную инъекцию ИП в область подкожно-жировой клетчатки передней брюшной стенки. Время инъекции ИП регистрировалось как время начала ГЭК (0'). При регистрации начала действия ИП начинали управляемую в/в инфузию 20%-ного раствора глюкозы (Infusomat fmS, B. Braun, Германия) для поддержания установленного целевого уровня гликемии 4,4–5,6 ммоль/л (80–100 мг/дл), контроль которого проводился каждые 5 мин с использованием высокоточных глюкометров (StatStrip, Nova Biomedical, США). Также каждые 5 мин, согласно полученным данным гликемии, производили контроль и коррекцию скорости инфузии глюкозы (СИГ), мг/кг/мин (GIR). Для оценки концентрации инсулина лизпро (пмоль/л) во время каждого ГЭК у всех участников производили забор крови в точках: 60, 30, 0 минут до введения ИП и 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150, 165, 180, 210, 240, 300, 360, 420, 480 мин после введения ИП (ELISA kit, Mercodia, Швеция). Для подтверждения факта угнетения выброса эндогенного инсулина на фоне подкожного введения ИП осуществляли забор образцов крови для оценки уровня С-пептида (нг/мл) до введения ИП и далее каждые 2 ч (ELISA kit).

На основании значений СИГ были оценены следующие первичные конечные точки ФД: суммарная площадь под кривой зависимости «СИГ – время» в интервале от 0' до 8,5 ч ( $AUC_{GIR\ 0-8,5}$ ) и максимальная СИГ за период наблюдения ( $GIR_{max}$ ), а также вторичные конечные точки: время достижения максимальной СИГ ( $tGIR_{max}$ ), время между введением ИП и началом инфузии глюкозы ( $tGIR_{lag}$ )

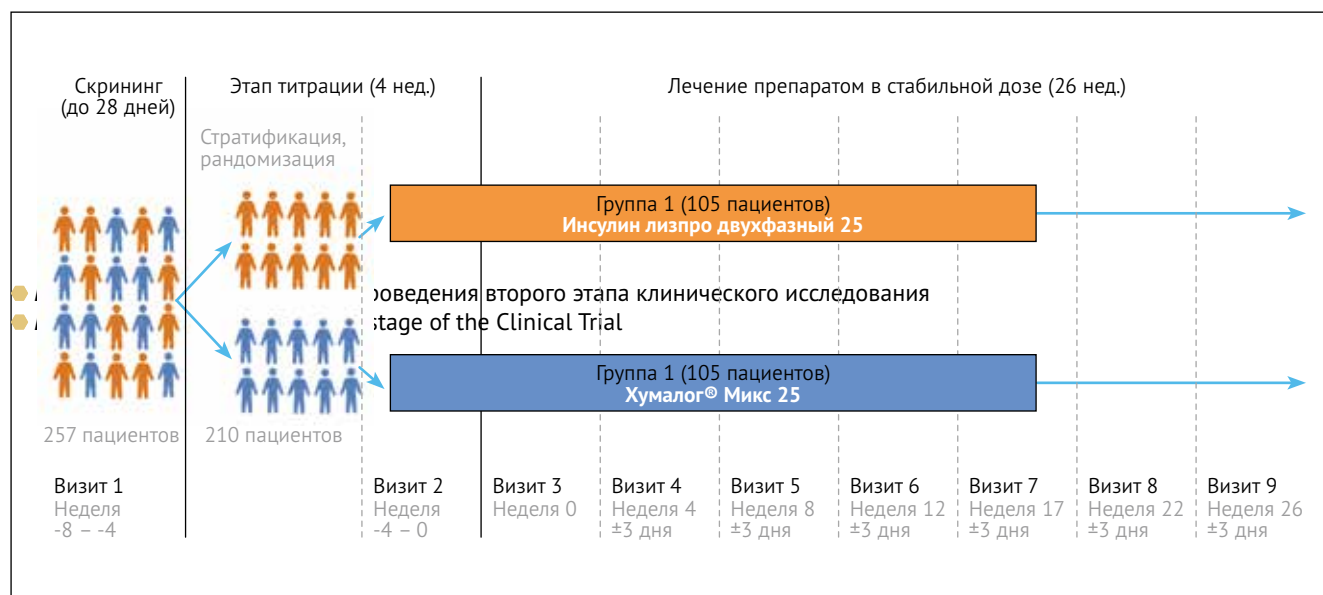
и частичные площади под кривыми зависимости «СИГ – время» в интервалах от 0' до 1, 2 ч после инъекции ИП ( $AUC_{GIR\ 0-1}$ ,  $AUC_{GIR\ 0-2}$ ).

Для сравнительной оценки профилей ИП были проанализированы следующие первичные конечные точки ФК: суммарная площадь под кривой зависимости «концентрация – время» в интервале от 0' до 8 ч ( $AUC_{ins.\ 0-8}$ ) и максимальная концентрация инсулина в крови за период наблюдения ( $C_{ins.\ max}$ ), а также вторичные конечные точки: время достижения максимальной концентрации инсулина ( $t_{max}$ ), период полувыведения инсулина ( $t_{1/2}$ ), частичная площадь под кривой зависимости «концентрация – время» в интервале от 0' до 2 ч ( $AUC_{ins.\ 0-2}$ ), а также площадь под кривой зависимости концентрации от времени, экстраполированной на бесконечность ( $AUC_{ins.\ 0-\infty}$ ).

Второй этап КИ доказательства нехудшей иммуногенности, эффективности и безопасности исследуемого препарата проведен в дизайне многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах (две равные группы с рандомизацией 1:1).

Исследование III фазы по оценке иммуногенности, согласно нормативным документам Евразийского экономического союза и Европейского медицинского агентства, было выполнено с тем же активным веществом – инсулин лизпро двухфазный (РинЛиз Микс 25) в сравнении с инсулином Хумалог Микс 25. Выбор для исследования иммуногенности комбинированных инсулинов обусловлен наибольшим ожидаемым иммуногенным потенциалом как препаратов с наибольшей белковой нагрузкой данных производителей. Таким образом, ожидается что инсулин РинЛиз Микс 25 будет более иммуногенен по сравнению с инсулином РинЛиз, т. к. фракция суспензии протамина содержит протамина сульфат. Полученные результаты могут быть экстраполированы на инсулин РинЛиз как на менее иммуногенный препарат инсулина.

Исследование по оценке иммуногенности было проведено на базе 18 клинических центров, расположенных на территории РФ. Схематичное изображение дизайна исследования представлено на рис. 2.



В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет, европеоидной расы, с индексом массы тела от 18,5 до 35,0 кг/м<sup>2</sup>, с подтвержденным не менее 6 мес. до скрининга диагнозом «СД2», уровнем HbA1c 7,6–12%, находящиеся на стабильной сахароснижающей терапии в течение трех месяцев (n = 210). В исследование не были включены лица, имеющие: 1) уровень антиинсулиновых антител (АИА) выше 10 ЕД/мл; 2) суточную потребность в инсулине выше 1,5 ЕД/кг; 3) получающие терапию тремя и более пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП); 4) в анамнезе эпизоды гипогликемии, сопровождающиеся судорогами или потерей сознания в течение последних 6 мес.; 5) в анамнезе кетоацидоз или лечение по поводу неконтролируемого СД в течение последних 6 мес.; 6) регулярный прием иммунодепрессантов и/или иммуномодулирующей терапии. Полный список критериев не включения доступен на сайте ClinicalTrials.gov (NCT04023344).

Исследование состояло из трех этапов максимальной продолжительностью 34 нед.: скрининг (до 4 нед.), титрация дозы инсулина (до 4 нед.) и период лечения стабильными дозами (26 нед.). Больные, прошедшие скрининг, были рандомизированы в одну из двух групп терапии ИП (n = 105) или РП (n = 105) два раза в сутки. Для распределения участников в группы исследования был использован метод блоковой рандомизации с учетом исходного уровня HbA1c (7,6–9,0% или более 9,0%) и анамнеза предшествующей терапии инсулином (ранее не получавшие или получающие в настоящее время инсулин).

Участники исследования использовали предварительно заполненные инсулиновые шприц-ручки. В период титрации проводился подбор дозы инсулина для достижения оптимального уровня гликемического контроля в соответствии с индивидуальной целью лечения [2]. По завершении периода титрации фиксировалась стабильная доза ИП/РП на период лечения. Терапию

ПССП участники продолжали получать в той же дозе, в какой получали до включения в исследование, за исключением препаратов сульфонилмочевины, которые было рекомендовано отменить в период титрации с учетом высокого риска гипогликемии. Для поддержания стабильного уровня гликемии все участники исследования должны были самостоятельно измерять уровень глюкозы в капиллярной крови не менее четырех раз в день глюкометром Accu-Chek Active (Roche, Германия). Кроме того, три раза за исследование (на 4, 12 и 26-й нед.) пациент выполнял семиточечный тест, производя контроль гликемии натощак, через два часа после завтрака, перед обедом, через два часа после обеда, перед ужином, через два часа после ужина и в 3 ч ночи в течение трех дней, два из которых должны были быть последовательными. Данные о гликемии, введенных дозах инсулина, эпизодах гипогликемии, а также реакциях в месте введения ИП/РП участники ежедневно регистрировали в дневнике самоконтроля. В течение периода лечения стабильными дозами, не считая визита рандомизации, пациенты шесть раз (один раз в 4 нед.) амбулаторно посещали исследовательский центр, где оценивались ЖВП, заполнение дневника самоконтроля и регистрировались нежелательные явления (НЯ). Уровень HbA1c был оценен на скрининге, а также на 12-й и 26-й нед. терапии. Оценка уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН) проводили на скрининге, в начале, а также на 12-й и 26-й нед. периода лечения стабильными дозами. Для изучения удовлетворенности лечением и субъективной оценки за контролем уровня глюкозы в крови перед рандомизацией все участники заполняли опросник DTSQs, а также после 26 нед. терапии – опросники DTSQs и DTSQc последовательно. Оценка комплаентности осуществлялась на основании данных дневника самоконтроля, а также учета возвращаемых шприц-ручек ИП/РП.



Для оценки иммуногенности были использованы следующие конечные точки: первичная – частота возникновения иммунного ответа, через 26 нед. терапии; вторичные: средняя концентрация и динамика уровня АИА на 12-й и 26-й нед. терапии. Критерием возникновения иммунного ответа считалось повышение концентрации АИА выше 10 ЕД/мл (ELISA kit). Дополнительно все образцы крови с иммунным ответом, а также при повышении концентрации АИА в 4 раза и более по сравнению с исходным уровнем были протестированы на наличие нейтрализующих антител к инсулину (iLite™ Insulin Assay Ready Cells, Euro Diagnostica, Швеция) [15].

Для оценки эффективности были использованы следующие конечные точки: 1) изменение уровня HbA1c через 26 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем (при скрининге); 2) изменение уровня ГПН через 26 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем (при скрининге); 3) изменение гликемического профиля по результатам семиточечного теста через 26 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем (в конце периода титрации дозы); 4) изменение дозы инсулина через 26 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем (в конце периода титрации дозы); 5) изменение массы тела через 26 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем (при скрининге); 6) динамика удовлетворенности текущим лечением диабета через 26 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем (при рандомизации).

Оценка безопасности в течении всего периода исследования проводилась на основании частоты и тяжести возникновения НЯ, отклонения от нормы ЖВП: артериального давления (АД, мм рт. ст.), частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), частоты дыхательных движений (ЧДД/мин), температуры тела (°C), частоты возникновения местных реакций в месте инъекции ИП/РП, уровня калия в крови, отклонения от нормы других лабораторных показателей и ЭКГ. При оценке иммуногенности дополнительно оценивалась частота возникновения эпизодов гипогликемии (уровень глюкозы плазмы ниже 3,9 ммоль/л), данная конечная точка была дополнительно проанализирована по степени тяжести эпизодов, наличию симптомов, времени начала и длительности эпизода.

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакетов программного обеспечения R, версия 3.5.0 для Windows. Площадь под кривой (AUC) была рассчитана методом трапеций. Дисперсионный анализ (ANOVA) был проведен для логарифмически преобразованных конечных точек параметров ФД ( $GIR_{max}$  и  $AUC_{GIR\ 0-8,5}$ ) и ФК ( $C_{ins.\ max}$  и  $AUC_{ins.\ 0-8}$ ). Вывод о биоэквивалентности ИП и РП был сделан по оценке 90 и 95%-ного доверительного интервала (ДИ) при сравнении отношения средних геометрических значений параметров ФК и ФД соответственно. Препараты биоподобны, если границы ДИ полностью находятся в пределах 80–125% [9]. Ковариационный анализ (ANCOVA) был выполнен для оценки изменений непрерывных переменных по сравнению с исходным уровнем. Для каждой переменной в качестве ковариаты было выбрано исходное значение переменной, а в качестве фиксированных факторов – группа терапии и исследовательский центр.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам визита 1 – скрининга в I этап КИ было включено 28 здоровых мужчин-добровольцев. Исходная характеристика участников представлены в *табл. 1*. Как видно из представленных данных, статистически значимых различий между рандомизированными группами на этапе включения выявлено не было. Все включенные в исследование завершили все этапы, и их данные вошли в анализ ФК и ФД.

В оба периода ГЭК для подтверждения факта угнетения выброса эндогенного инсулина на фоне подкожного введения ИП была проанализирована динамика уровня С-пептида для каждой группы (*табл. 2*).

Уровни С-пептида значимо не отличались между исследуемыми группами до и после инъекции ИП во всех временных точках, оцененных согласно протоколу исследования, за исключением 360 мин второго периода (медиана составила 450 [289; 500] в группе ИП и 551 [459; 665] в группе РП,  $p = 0,03$ ). Все полученные показатели находились в пределах референсного интервала (298–2350 пМ), что позволило сделать вывод о клинической незначимости

● **Таблица 1.** Демографическая и антропометрическая характеристика участников первого этапа клинического исследования (среднее  $\pm$  стандартное отклонение)

● **Table 1.** Subjects' demographic and anthropometric characteristics including in the I stage of the Clinical Trial (mean  $\pm$  standard deviation)

Показатель	Группа ИП (n = 14)	Группа РП (n = 14)	Всего (n = 28)	p
Масса тела (кг)	78 $\pm$ 7	75 $\pm$ 6	77 $\pm$ 6	>0,05 <sup>a</sup>
Рост (см)	180 $\pm$ 8	176 $\pm$ 5	178 $\pm$ 7	>0,05 <sup>b</sup>
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	24 $\pm$ 1	24 $\pm$ 1	24 $\pm$ 1	>0,05 <sup>a</sup>
Возраст (лет)	23 $\pm$ 2	24 $\pm$ 3	23 $\pm$ 3	>0,05 <sup>b</sup>

Примечание. <sup>a</sup> – t-критерий Стьюдента; <sup>b</sup> – U-критерий Манна – Уитни.

● **Таблица 2.** Динамика уровня С-пептида [пМ, медиана (межквартильный интервал)]

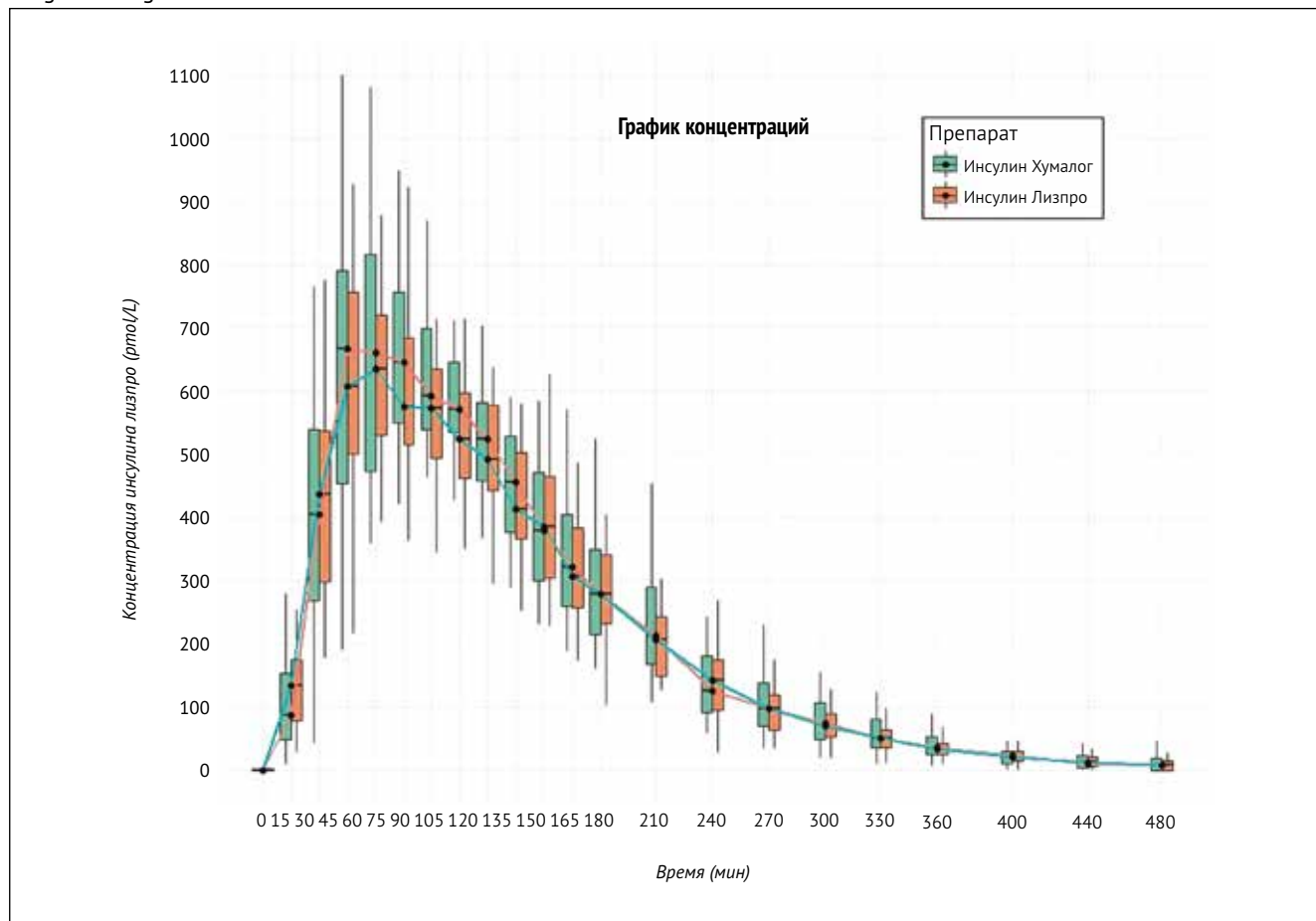
● **Table 2.** C-peptide level dynamics [пМ, median (interquartile interval)]

Период	Группа	0 мин	120 мин	240 мин	360 мин	480 мин
1	ИП	339 [266; 401]	404 [334; 487]	519 [294; 765]	482 [358; 744]	308 [266; 458]
	РП	410 [396; 433]	475 [196; 643]	585 [236; 711]	415 [327; 551]	390 [304; 449]
	p	0,19	0,88	0,92	0,39	0,64
2	ИП	385 [302; 439]	344 [244; 524]	509 [306; 567]	450 [289; 500]	323 [274; 384]
	РП	392 [284; 466]	418 [336; 575]	613 [511; 666]	551 [459; 665]	385 [298; 512]
	p	0,94	0,39	0,13	0,03	0,24

Примечание. p – U-критерий Манна – Уитни.

● **Рисунок 3.** Усредненные фармакокинетические кривые «концентрация – время» исследуемого препарата РинЛиз® (инсулин лизпро) и референтного препарата Хумалог®

● **Figure 3.** Averaged pharmacodynamic curves concentration – time of the test drug RinLiz® (Insulin Lizpro) and the reference drug Humalog®



выявленных различий. Кроме того, индивидуальные колебания концентрации С-пептида у всех добровольцев не превысили границы нормы, что свидетельствует об отсутствии продукции эндогенного инсулина в ответ на внутривенное введение раствора глюкозы, что подтверждает удовлетворительное качество проведения ГЭК.

ФК-профили «концентрация – время» ИП и РП имели сходную форму (рис. 3). Эквивалентность также была подтверждена при оценке соотношений средних геометрических значений  $AUC_{ins, 0-8}$  и  $C_{ins, max}$ , которые составили 91 [86–97] и 94 [91–97] % соответственно. Описательная статистика для каждой из конечных точек ФК представлена в табл. 3.

Средние профили СИГ также были схожими после инъекции ИП и РП в дозе 0,3 МЕ/кг (рис. 4), что свидетельствует о сопоставимом эффекте снижения уровня глюкозы в крови. Отношение средних геометрических значений основных ФД параметров ИП и РП  $AUC_{GIR 0-8,5}$  и  $GIR_{max}$  находились в пределах 80–125% и составляли 106 [95–118] и 108 [97–121] % соответственно. Время до начала действия инсулина и время достижения максимальной СИГ также были сопоставимы. Полученные данные позволили сделать вывод о биосимилярности ИП и РП по данным показателям. Описательная статистика для конечных точек ФД представлена в табл. 4.

● **Таблица 3.** Фармакокинетические параметры исследуемых препаратов, результаты оценки эквивалентности

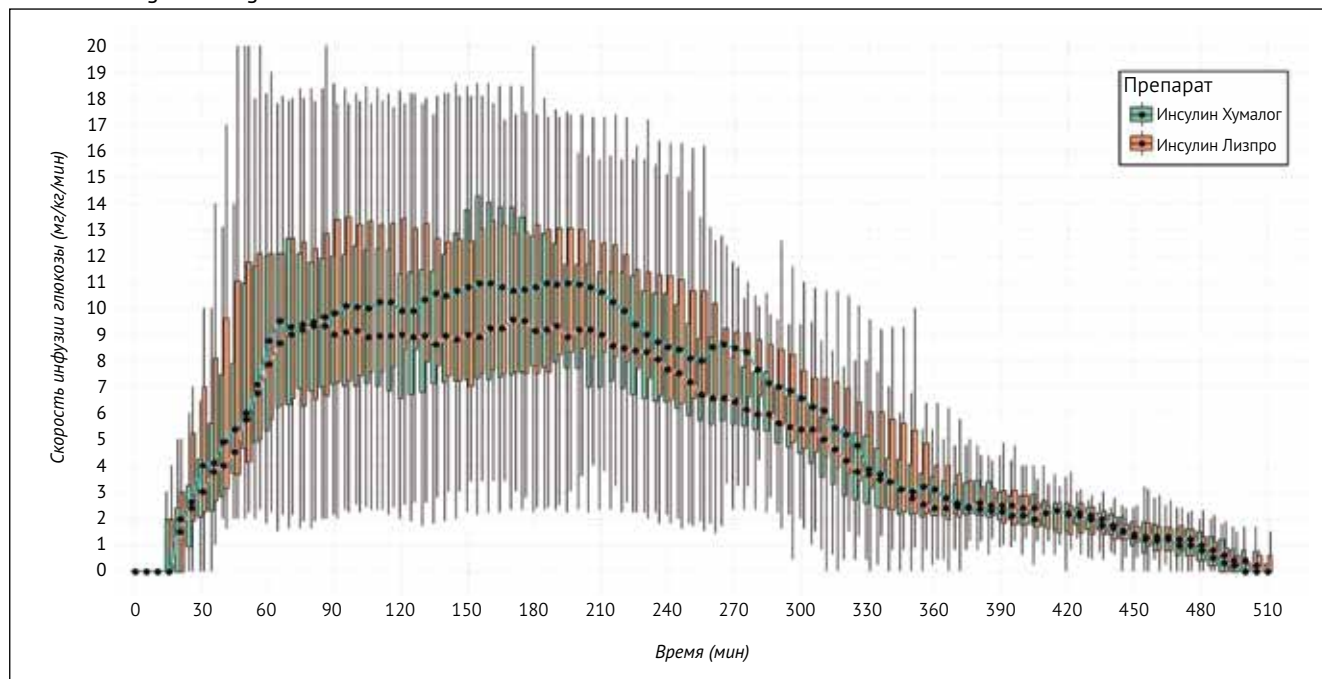
● **Table 3.** Pharmacokinetic parameters of the studied drugs, the results of the equivalence assessment

Параметр	Группа ИП <sup>а</sup> (n = 14)	Группа РП <sup>а</sup> (n=14)	Отношение ИП/РП [90% ДИ] <sup>б</sup>
$C_{ins, max}$ пмоль/л	678 ± 141	748 ± 182	91 [86–97]
$AUC_{ins, 0-8}$ пмоль/л×мин	104802 ± 18271	111029 ± 15312	94 [91–97]
$AUC_{ins, 0-2}$ пмоль/л×мин	57241 ± 11421	60001 ± 14334	
$AUC_{ins, 0-∞}$ пмоль/л×мин	105900 ± 18269	112233 ± 15614	
$t_{max}$ мин	67 ± 26	75 ± 26	
$t_{1/2}$ мин	58 ± 12	56 ± 19	

Примечание. а – результаты представлены в виде среднего ± стандартное отклонение; б – представлено отношение геометрических средних, для отношения ФК-параметров приведен 90% ДИ, для ФД – 95% ДИ; результаты сравнения с помощью парного двустороннего t-критерия Стьюдента, для показателей  $t_{max}$  и  $t_{1/2}$  применялся парный двусторонний критерий Вилкоксона; различия между группами считали достоверными при  $p < 0,05$ .

● **Рисунок 4.** Усредненные фармакодинамические кривые «скорость инфузии глюкозы – время» исследуемого препарата РинЛиз® (инсулин лизпро) и референтного препарата Хумалог®

● **Figure 4.** Averaged pharmacodynamic curves glucose infusion rate – time of the test drug RinLiz® (Insulin Lizpro) and the reference drug Humalog®

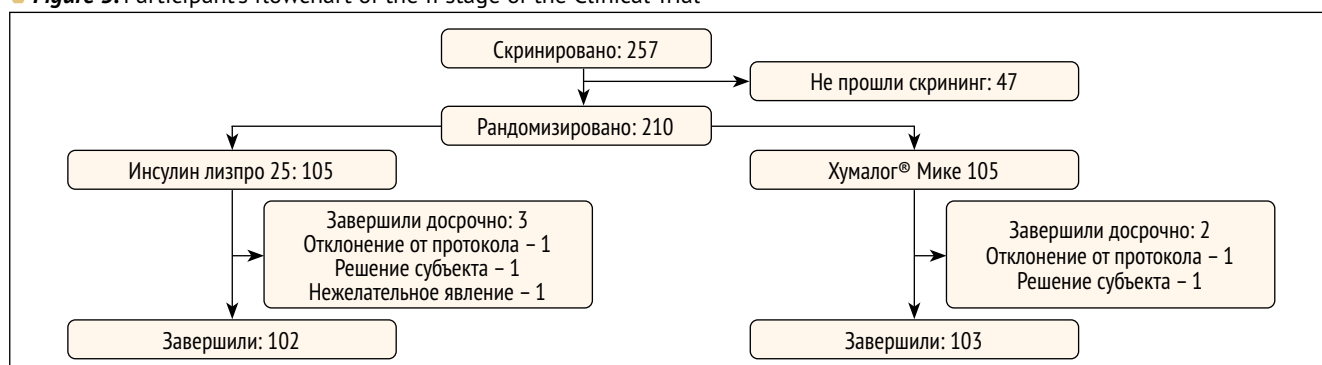


В ходе проведения первого этапа исследования серьезных НЯ (СНЯ) не наблюдалось. Было зарегистрировано одно НЯ легкой степени тяжести, не связанное с ИП, классифицированное в группу «инфекции неясной этиологии» (код 10021879, MedDRA). Возникновения местных реакций в месте инъекции ИП не обнаружено. Уровень калия в крови в течение обоих этапов исследования оставался стабильным.

На втором этапе КИ для доказательства нехудшей иммуногенности, эффективности и безопасности ИП было скринировано 257 больных СД2, из которых 210 были рандомизированы для дальнейшего участия в исследовании. Пять человек вышли из исследования досрочно: три участника из группы ИП (один субъект отозвал информированное согласие, другой вышел из-под наблюдения, у третьего было зарегистрировано НЯ); два участника из группы РП (один субъект отозвал информированное согласие, другой вышел из-под наблюдения) (рис. 5).

● **Рисунок 5.** Дизайн второго этапа клинического исследования

● **Figure 5.** Participant's flowchart of the II stage of the Clinical Trial



● **Таблица 4.** Фармакодинамические параметры исследуемых препаратов, результаты оценки эквивалентности

● **Table 4.** Pharmacodynamic parameters of the studied drugs, the results of the equivalence assessment

Параметр	Группа ИП <sup>а</sup> (n = 14)	Группа РП <sup>а</sup> (n = 14)	Отношение ИП/РП [95% ДИ] <sup>б</sup>
GIR <sub>max</sub> <sup>а</sup> , мг/кг/мин	13 ± 5	12 ± 5	106 [95–118]
AUC <sub>GIR 0–8,5<sup>а</sup></sub> , мг/кг	3076 ± 1086	2850 ± 996	108 [97–121]
AUC <sub>GIR 0–1<sup>а</sup></sub> , мг/кг	259 ± 148	226 ± 126	
AUC <sub>GIR 0–2<sup>а</sup></sub> , мг/кг	868 ± 387	790 ± 372	
tGIR <sub>max</sub> <sup>а</sup> , мин	121 ± 61	135 ± 57	
tGIR <sub>lag</sub> <sup>а</sup> , мин	18 ± 7	20 ± 9	

Примечание. а – результаты представлены в виде среднего ± стандартное отклонение; б – представлено отношение геометрических средних, для отношения ФК-параметров приведен 90% ДИ, для ФД – 95% ДИ; результаты сравнения с помощью парного двустороннего t-критерия Стьюдента, для показателей t<sub>max</sub> и t<sub>1/2</sub> применялся парный двусторонний критерий Вилкоксона; различия между группами считали достоверными при p < 0,05.



● **Таблица 5.** Исходная демографическая, антропометрическая и анамнестическая характеристика участников второго этапа клинического исследования

● **Table 5.** Baseline subjects' demographic, anthropometric and anamnestic characteristics including in the II stage of the Clinical Trial

Параметр	РинЛиз Микс 25 <sup>®</sup> (ИП) (n = 105)	Хумалог Микс 25 <sup>®</sup> (РП) (n = 105)	p
Возраст, лет	57 ± 6	57 ± 7	0,71
Пол (женский), n (%)	72 (68,6)	70 (66,7)	0,88
Масса тела, кг	85 ± 12	86 ± 10	0,53
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31 ± 3	30 ± 2	0,21
Статус курения, n (%)			
Курит	6 (5,7)	10 (9,5)	0,54
Нет	94 (89,5)	89 (84,8)	
Бросил	5 (4,8)	6 (5,7)	
Длительность СД, лет	10 ± 6	10 ± 6	0,73
Предшествующая терапия ПССП, n (%)	92 (87,6)	96 (91,4)	0,36
Терапия препаратами сульфонилмочевины, n (%)			
Нет	78 (74,3)	62 (59,1)	0,06
Да, до рандомизации	21 (20,0)	33 (31,4)	
Да, продолжили после рандомизации	6 (5,7)	10 (9,5)	
Предшествующая инсулинотерапия, n (%)	74 (70,5)	78 (74,3)	0,64
Базальный инсулин	32 (43,2)	50 (64,1)	0,03
Смеси инсулина	21 (28,4)	15 (19,2)	
Базис-болюсная инсулинотерапия	18 (24,3)	13 (16,7)	
Болюсный инсулин	3 (4,1)	0	
HbA1c, %	9,37 ± 1,01	9,51 ± 1,13	0,53
ГПН, ммоль/л	11,89 ± 3,70	11,81 ± 3,56	0,71
Суточная доза инсулина, Ед/сут	40 ± 20	35 ± 19	0,76
Концентрация АИА, Ед/мл	2,74 ± 1,48	2,74 ± 1,26	0,45
DTSQs, сумма баллов	20 ± 8	21 ± 7	0,71

Исходная характеристика участников представлена в табл. 5. Как видно из представленных данных, статистически значимых различий между рандомизированными группами выявлено не было, за исключением предшествующей инсулинотерапии: большему количеству пациентов в группе РП исходно вводили только базальный инсулин.

Частота возникновения иммунного ответа через 26 нед. терапии между группами не различалась (табл. 6). Также не было получено статистически значимых различий в кон-

● **Таблица 6.** Частота возникновения иммунного ответа

● **Table 6.** Immunogenicity outcomes

Визит	РинЛиз Микс 25 <sup>®</sup> (ИП) (n = 105)	Хумалог Микс 25 <sup>®</sup> (РП) (n = 105)	p
Субъекты (n), у которых отмечено возникновение иммунного ответа			
Визит 6 (12 нед.)	14 (13,33)	11 (10,48)	0,65
Визит 9 (26 нед.)	9 (8,57)	4 (3,81)	0,16
Изменение титра АИА от исходного, Ед/мл			
Визит 6 (12 нед.)	3,38 ± 13,05 (p = 0,42)	1,05 ± 5,99 (p = 0,01)	0,07
Визит 9 (26 нед.)	2,73 ± 11,46 (p = 0,05)	0,63 ± 4,86 (p = 0,21)	0,06

центрациях антител между группами ни в одной из точек: средняя концентрация АИА на 12-й нед. составила 6,13 ± 12,93 Ед/мл в группе ИП и 3,78 ± 6,02 Ед/мл в группе РП, а к 26-й нед. терапии средняя концентрация АИА составила 5,48 ± 11,24 ед/мл в группе ИП и 3,37 ± 4,82 Ед/мл в группе РП. Динамика уровня АИА на 12-й и 26-й нед. терапии также не была статистически значимой в обеих группах. Ни концентрация АИА на 26-й нед., ни динамика уровня АИА к 26-й нед. терапии не повлияли на эффективность терапии (p = 0,73 и p = 0,72 соответственно) и дозы инсулина (p = 0,28 и p = 0,37 соответственно).

У 20 участников исследования (12 больных в группе ИП и 8 в группе РП) было зарегистрировано более чем четырехкратное увеличение концентрации АИА на 12-й, 26-й нед. терапии, или в обоих случаях, в данных пробах согласно протоколу выполнена оценка титра нейтрализующих антител к инсулину. Положительный титр нейтрализующих антител к инсулину был определен у 6 участников исследования (трех в группе ИП), но ни у одного из них не было клинических признаков, свидетельствующих о снижении эффективности терапии. Частота образования нейтрализующих антител к инсулину существенно не отличалась между группами (p = 0,64).

В ходе исследования была продемонстрирована сопоставимая эффективность ИП. Так, уровень HbA1c снизился по сравнению с исходным уровнем на 1,36 ± 1,22% в группе ИП (p < 0,001) и на 1,34 ± 1,16% в группе РП (p < 0,001) как на 12-й нед., так и на 26-й нед. терапии – на 1,59 ± 1,23% в группе ИП (p < 0,001) и на 1,60 ± 1,21% в группе РП (p < 0,001). Различий между группами по уровню HbA1c ни на 12-й нед. (p = 0,19), ни на 26-й нед. терапии (p = 0,38) также получено не было. Динамика изменения уровня HbA1c на 26-й нед. терапии от исходного уровня между группами составила 0,01 [-0,27–0,28] %. Таким образом, ДИ не превышает установленный предел наименьшей эффективности в 0,4%, демонстрируя, что ИП не уступает РП с точки зрения гипогликемической эффективности. К 26-й нед. терапии 26 (25%) участников исследования в группе ИП и 23 (22%) в группе РП достигли поставленной индивидуальной гликемической цели (p = 0,71).

Наблюдалось значимое снижение уровня ГПН по сравнению с исходным уровнем на  $2,29 \pm 3,82$  ммоль/л в группе ИП ( $p < 0,001$ ) и на  $1,78 \pm 4,35$  ммоль/л в группе РП ( $p = 0,001$ ) как на 12-й нед., так и на 26-й нед. терапии – на  $2,55 \pm 4,24$  ммоль/л в группе ИП ( $p = 0,001$ ) и на  $1,98 \pm 4,22$  ммоль/л в группе РП ( $p = 0,001$ ). Эти изменения не различались между группами ни на 12-й нед. ( $p = 0,29$ ), ни на 26-й нед. ( $p = 0,09$ ).

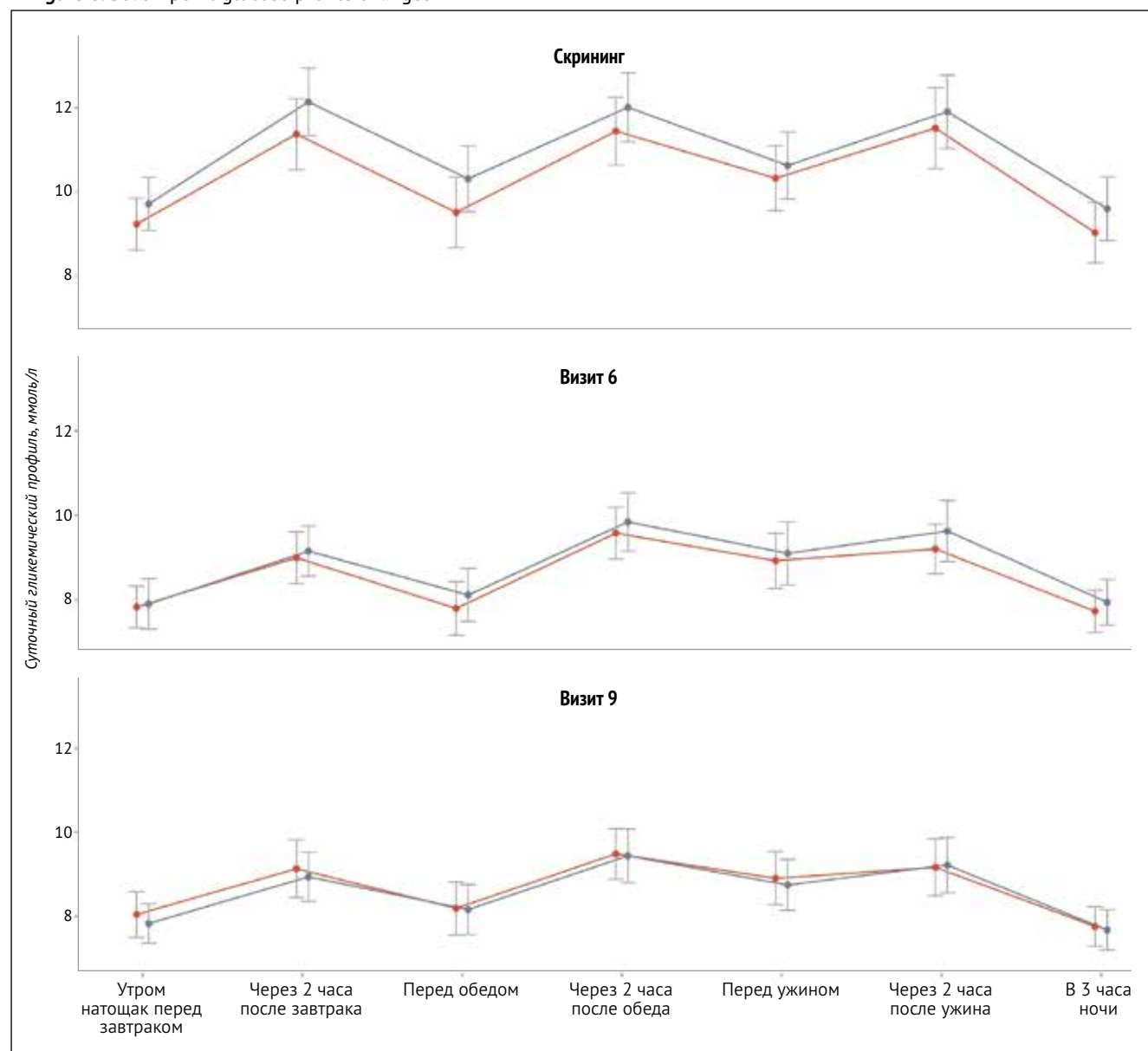
Также не было выявлено статистически значимых различий между группами при оценке результатов семиточечного теста ни на 12-й нед. ( $p = 0,89$ ,  $p = 0,81$ ,  $p = 0,21$ ,  $p = 0,43$ ,  $p = 0,56$ ,  $p = 0,21$ ,  $p = 0,42$  натощак, через два часа после завтрака, перед обедом, через два часа после обеда, перед ужином, через два часа после ужина и в три часа ночи соответственно), ни на 26-й нед. терапии ( $p = 0,41$ ,  $p = 0,49$ ,  $p = 0,83$ ,  $p = 0,63$ ,  $p = 0,81$ ,  $p = 0,74$ ,  $p = 0,76$  для указанных выше точек соответственно) (рис. 6).

Общая доза инсулина значимо возросла в обеих группах к 26-й нед. терапии по сравнению с дозой инсулина в период титрации: на  $1,70 \pm 5,97$  ЕД/сут в группе ИП ( $p = 0,004$ ) и на  $1,36 \pm 4,79$  ЕД/сут в группе РП ( $p = 0,005$ ). Однако межгрупповых различий получено не было ( $p = 0,87$ ). Изменения доз как базального, так и болюсного инсулина также не были достоверными и не отличались между группами ( $p = 0,87$  и  $p = 0,89$  соответственно).

Масса тела пациентов увеличилась к 26-й нед. терапии по сравнению с исходной на  $0,69 \pm 2,33$  кг в группе ИП ( $p = 0,004$ ) и на  $0,63 \pm 2,29$  кг в группе РП ( $p = 0,004$ ). Динамика массы тела между группами сравнения не отличалась ( $p = 0,83$ ).

К окончанию исследования в обеих группах сравнения отмечена положительная динамика при оценке удовлетворенности текущего лечения по поводу СД. Отмечено увеличение общего балла по результатам опросника

● **Рисунок 6.** Результаты семиточечного теста  
● **Figure 6.** Seven-point glucose profile changes



DTSQ –  $7,72 \pm 8,44$  балла в группе ИП ( $p < 0,001$ ) и  $7,89 \pm 8,65$  балла в группе РП ( $p < 0,001$ ), схожее между группами ( $p = 0,25$ ). Общий балл по опроснику DTSQc составил  $11,02 \pm 6,68$  в группе ИП и  $12,05 \pm 6,28$  в группе РП, статистически значимых различий между группами обнаружено не было ( $p = 0,31$ ).

При оценке безопасности частота НЯ, СНЯ, а также прекращения участия в исследовании из-за возникновения НЯ и/или побочных реакций на ИП/РП, о которых сообщалось в группе ИП, была аналогична таковой в группе РП. Структура НЯ, СНЯ и нежелательных реакций по частоте и степени тяжести отражена в *табл. 7*. Большинство НЯ были легкой степени тяжести. Один больной в группе терапии ИП досрочно был исключен из исследования по причине возникновения НЯ (инсульт, не связанный с исследуемым препаратом). Во всех шести случаях (пять в группе ИП и одно в группе РП), сообщавших о возникновении побочных реакций, их связь с исследуемым препаратом расценена исследователями клинических центров как маловероятная. За время проведения исследования было сообщено о пяти СНЯ (четыре в группе ИП и одно в группе РП). Ни одно из СНЯ не было связано с исследуемыми препаратами, однако двое из пяти участников прекратили прием исследуемого препарата инсулина, досрочно прекратив участие в исследовании.

Возникновение местных реакций в месте инъекции было зарегистрировано у одного больного в группе ИП. Реакций гиперчувствительности не наблюдалось ни в одной из групп. Также при оценке безопасности не было различий между группами в каких-либо лабораторных показателях или ЖВП.

Частота возникновения эпизодов гипогликемии и их характеристика представлена в *табл. 8*. Статистически значимых различий между группами при сравнении количества эпизодов гипогликемии получено не было ( $p = 0,78$ ). Однако в группе ИП количество эпизодов гипогликемии было меньше на 2,32 наблюдения/пациенто-лет. Большинство эпизодов гипогликемии были легкими. Тяжелых гипогликемических эпизодов (с потерей сознания и/или потребовавших посторонней помощи) за время исследования зарегистрировано не было. Большинство эпизодов гипогликемии были симптоматическими, а бессимптомных эпизодов было меньше в группе ИП ( $p < 0,001$ ). Количество пациентов с симптоматическими или бессимптомными эпизодами не отличалось между группами ( $p = 0,34$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Гиперинсулинемический зугликемический клэмп – классический метод изучения фармакологии оригинальных и биоаналоговых лекарственных препаратов. Данный метод исследования позволяет одновременно проанализировать зависимости «концентрация препарата – время» для оценки фармакокинетики и «скорость инфузии глюкозы – время» для оценки фармакодинамики на одной

● **Таблица 7.** Структура нежелательных явлений [n, (%)]

● **Table 7.** Adverse events [n, (%)]

Событие	РинЛиз Микс 25 <sup>®</sup> (ИП) (n = 105)	Хумалог Микс 25 <sup>®</sup> (РП) (n = 105)
Субъекты, имевшие НЯ	38 (36,2)	32 (30,5)
Всего НЯ	n = 57	n = 48
Легкая	44 (77,2)	38 (79,2)
Средняя	12 (21,1)	10 (20,8)
Тяжелая	1	0
НЯ особого интереса		
Реакции в месте введения	1	0
Реакции гиперчувствительности	0	0

● **Таблица 8.** Характеристика эпизодов гипогликемии [n, (%)]

● **Table 8.** Hypoglycemic events [n, (%)]

Характеристика	РинЛиз Микс 25 <sup>®</sup> (ИП) (n = 105)		Хумалог Микс 25 <sup>®</sup> (РП) (n = 105)	
	субъекты	события, наблюдений/пациенто-лет	субъекты	события, наблюдений/пациенто-лет
Всего, пациенто-лет		50,75		51,07
<3,9 ммоль/л	54 (51,4)	452 (8,91)	57 (54,3)	316 (6,19)
<3,0 ммоль/л	24 (22,9)	97 (1,91)	21 (20,0)	39 (0,76)
Наличие симптомов				
Симптоматическая	49 (46,7)	358 (7,05)	43 (41,0)	194 (3,75)
Бессимптомная	21 (20,0)	87 (1,71)	27 (25,7)	121 (2,34)
Неизвестно	3 (2,9)	7 (0,14)	1 (1,0)	1 (0,02)

популяции и сделать вывод о подобии или различии двух изучаемых препаратов инсулина.

При этом стоит отметить, что СИГ – общепринятый суррогатный маркер, который непосредственно измеряет эффект изучаемого препарата инсулина, заключающийся в утилизации экзогенно поступившей глюкозы [4–6, 16, 17]. Данный метод является высокочувствительным к возможным отличиям между препаратами. Прогностическая ценность определения СИГ на потенциальные клинические различия инсулинотерапии является выше, чем у гликированного гемоглобина.

В соответствии с регуляторными требованиями статистическая оценка эквивалентности препаратов сравнения была проведена при сравнении ДИ конечных точек ФК и ФД заранее определенным границам эквивалентности, рекомендованным европейскими и отечественными требованиями к изучению биоподобных лекарственных препаратов (80–125%).

Второй этап КИ был проведен для установления сходства ИП с точки зрения иммуногенности и безопасности, а также для подтверждения сходной эффективности препаратов.

Нехудшая иммуногенность была подтверждена на основании оценки уровня АИА, динамики уровня АИА, частоты развития иммунного ответа и образования нейтрализующих антител к инсулину с использованием всех предварительно установленных конечных точек. По результатам проведенного исследования не было зарегистрировано иммунного ответа, который мог бы привести к какому-либо изменению эффективности ИП или снизить его безопасность. Образующиеся АИА не влияли на контроль гликемией и на потребность в инсулине в обеих группах. Результаты анализа данных о НЯ показали отсутствие различий по частоте и количеству регистрации НЯ и побочных реакций, а также по тяжести зарегистрированных эпизодов.

Результаты сравнения частоты возникновения эпизодов гипогликемии показали отсутствие различий по их частоте, тяжести, времени наступления. В группе ИП бессимптомных эпизодов гипогликемии было меньше, однако абсолютная разница в количестве наблюдений/пациенто-лет (2,32 наблюдения/пациенто-лет) была сопоставима с показателями, наблюдаемыми в других исследованиях биоаналогов инсулина при СД2 [18, 19]. Вместе с тем при заслепленном медицинском мониторинге были отмечены пациенты с неадекватно высокими дозами инсулина: у них регистрировалась большая частота эпизодов гипогликемии, а также более низкие значения гликемии при оценке семиточечного теста, чем у большинства других субъектов исследования. Монитор исследования указал на это наблюдение исследователям клинического центра. На момент анализа данных в группе ИП было больше пациентов с частыми эпизодами гипогликемии. Таким образом, препараты сопоставимы по всем регистрируемым параметрам безопасности.

Эффективность в соответствии с современными требованиями оценивалась по динамике уровня HbA1c. Оба препарата статистически и клинически значимо снижали уровень гликированного гемоглобина от исходного. При этом статистических различий между ИП и РП в отношении степени снижения HbA1c обнаружено не было. При оценке других параметров эффективности (ГПН, среднесуточная доза инсулина) также не было получено достоверных различий между исследуемыми группами, что в совокупности подтверждает сопоставимую эффективность ИП. Также в исследовании была получена сопоставимая между группами удовлетворенность лечением – между группами не было получено статистически значимых различий по общему баллу опросников DTSQs(c).

Транслируя полученные в ходе второго этапа исследования результаты с комбинированных инсулинов на инсулины с заведомо меньшей иммуногенностью, можно утверждать о биоподобности инсулина РинЛиз (ООО «Герофарм», Россия) оригинальному лекарственному препарату – инсулину Хумалог (Lilly France, Франция).

## ВЫВОДЫ

Таким образом, по результатам проведенного исследования показана эквивалентность фармакокинетики и фармакодинамики, а также нехудшая иммуногенность биоаналога инсулина РинЛиз по сравнению с оригинальным инсулином Хумалог.



Поступила / Received 08.02.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 26.02.2023  
Принята в печать / Accepted 28.02.2023

## Список литературы / References

- 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, 9<sup>th</sup> ed. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2021;24(1):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G., Vikulova O.K., Galstyan G.R. et al. Standards of specialized diabetes care. 10<sup>th</sup> ed. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(1):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A. et al. Association of glycaemia with macro vascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:405–412. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>.
- Forouhi N.G., Wareham N.J. Epidemiology of diabetes. *Medicine (United Kingdom).* 2019;47(1):22–27. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.10.004>.
- Bommer C., Sagalova V., Heesemann E., Manne-Goehler J., Atun R., Bärnighausen T. et al. Global economic burden of diabetes in adults: projections from 2015 to 2030. *Diabetes Care.* 2018;41:963–670. <https://doi.org/10.2337/dci17-1962>.
- de Mora F. Biosimilars: A Value Proposition. *BioDrugs.* 2019;33:353–356. <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00360-7>.
- Heinemann L. Biosimilar insulin and costs: what can we expect? *J Diabetes Sci Technol.* 2015;10(2):457–462. <https://doi.org/10.1177/1932296815605337>.
- 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/12739/9880>.
- 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/12739/9880>.
- Миронов А.Н. (ред.). 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. Режим доступа: <https://disk.yandex.ru/i/1oL8AC8SzaF7v>.
- Mironov A.N. (ed.). *Development of bio-analogous (biosimilar) medicines containing human engineering insulin or analogues of human insulin as a pharmaceutical substance. Guidelines for the Expertise of Medicines.* Vol. IV. Moscow: Polygraph-plus; 2014. (In Russ.) Available at: <https://disk.yandex.ru/i/1oL8AC8SzaF7v>.
- Hirsch I.B. Insulin analogues. *N Engl J Med.* 2005;352(2):174–183. <https://doi.org/10.1056/NEJMr040832>.
- Del Sindaco P., Ciofetta M., Lalli C., Perriello G., Pampanelli S., Torlone E. et al. Use of the short-acting insulin analogue lispro in intensive treatment of type 1 diabetes mellitus: importance of appropriate replacement of basal insulin and time-interval injection-meal. *Diabet Med.* 1998;15(7):592–600. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199807\)15:7<592::AID-DIA625>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<592::AID-DIA625>3.0.CO;2-J).
- Nielsen F.S., Jørgensen L.N., Ipsen M., Voldsgaard A.I., Parving H.H. Long-term comparison of human insulin analogue B10Asp and soluble human insulin in IDDM patients on a basal/bolus insulin regimen. *Diabetologia.* 1995;38(5):592–598. <https://doi.org/10.1007/BF00400729>.
- Rolla A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic advantages of insulin analogues and premixed insulin analogues over human insulins: impact on efficacy and safety. *Am J Med.* 2008;121(6):S9–S19. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.03.022>.
- Sharma A.K., Taneja G., Kumar A., Sahu M., Sharma G., Kumar A. et al. Insulin analogs: Glimpse on contemporary facts and future prospective. *Life Sci.* 2019;219:90–99. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.01.011>.

15. Абраменко Н.Б., Внукова П.И., Головина Е.С., Макаренко И.Е., Мосиян А.А., Никифорова А.Г. и др. Разработка и валидация методики определения нейтрализующих антител к инсулину (гларгин) в плазме крови человека. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(3):70–78. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-3-70-78>. Abramenko N.B., Vnukova P.I., Golovina E.S., Makarenko I.E., Mosikyan A.A., Nikiforova A.G. et al. Development and Validation of Approach for the Detection of Neutralizing Antibodies Against Insulin (Glargine) in Human Blood Plasma. *Drug Development & Registration*. 2019;8(3):70–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-3-70-78>.
16. Heise T., Zijlstra E., Nosek L., Heckermann S., Plum-Mörschel L., Forst T. Euglycaemic glucose clamp: what it can and cannot do, and how to do it. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(10):962–972. <https://doi.org/10.1111/dom.12703>.
17. Singh B., Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes*. 2010;1(2):36–47. <https://doi.org/10.4239/wjd.v1.i2.36>.
18. Derwahl K.M., Bailey T.S., Wernicke-Panten K., Ping L., Pierre S. Efficacy and Safety of Biosimilar SAR342434 Insulin Lispro in Adults with Type 2 Diabetes, Also Using Insulin Glargine: SORELLA 2 Study. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(1):49–58. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.02812626>.
19. Hollander P.A., Carofano W.L., Lam R.L.H., Golm G.T., Eldor R., Crutchlow M.F. et al. Efficacy and safety of MK-1293 insulin glargine compared with originator insulin glargine (Lantus) in type 2 diabetes: A randomized, open-label clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(9):2229–2237. <https://doi.org/10.1111/dom.13363>.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Contribution of the authors.** All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

### Информация об авторах:

**Каронова Татьяна Леонидовна**, д.м.н., доцент, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; [karonova@mail.ru](mailto:karonova@mail.ru)

**Черникова Алена Тимуровна**, к.м.н., младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; [arabicaa@gmail.com](mailto:arabicaa@gmail.com)

**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.), Associate Professor, Chief Researcher, Head of Clinical Endocrinology Laboratory of the Institute of Endocrinology, Professor of the Department of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratova St., St Petersburg, 197341, Russia; [karonova@mail.ru](mailto:karonova@mail.ru)

**Alena T. Chernikova**, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of Clinical Endocrinology Laboratory of the Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratova St., St Petersburg, 197341, Russia; [arabicaa@gmail.com](mailto:arabicaa@gmail.com)

**Aleksander Yu. Mayorov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Diabetes Prediction and Innovation, Diabetes Institute of Endocrinology, National Medical Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia