

Первый биоаналог инсулина лизпро сверхбыстрого действия: результаты двойного слепого рандомизированного клэмп-исследования

С.М. Носков¹, Е.О. Кокшарова², А.Н. Арефьева³, В.В. Банко³, Ю.Д. Матвиенко^{3✉}, luliia.Matvienko@geropharm.com, И.Е. Макаренко³, Р.В. Драй³

¹ Клиническая больница №3; 150007, Россия, Ярославль, ул. Маяковского, д. 61

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117292, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

³ «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34

Резюме

Введение. На протяжении многих лет инсулинотерапия остается важным компонентом комплексного лечения пациентов с сахарным диабетом (СД). Сверхбыстродействующий инсулин лизпро – ДНК-рекомбинантный аналог человеческого инсулина, который имеет фармакокинетический (ФК) профиль, максимально приближенный к профилю секреции эндогенного инсулина, что обеспечивает эффективный контроль постпрандиальной гликемии при использовании препарата. Разработка воспроизведенного препарата инсулина лизпро сверхбыстрого действия позволит расширить спектр и увеличить доступность современных и безопасных аналогов инсулина для пациентов с СД в России.

Цель. Сравнить ФК и фармакодинамический (ФД) профиль биосимиляра инсулина лизпро сверхбыстрого действия GR40261 и оригинального препарата Люмжев® у здоровых добровольцев.

Материалы и методы. Данное исследование представляло собой двойное слепое рандомизированное сравнительное перекрестное исследование с участием здоровых добровольцев, которым однократно вводили тестируемый или референтный препарат инсулина лизпро сверхбыстрого действия в дозе 0,3 МЕ/кг. Для оценки фармакокинетики и фармакодинамики исследуемых препаратов был использован метод эугликемического гиперинсулинемического клэмп. С целью оценки биоаналогичности препаратов рассчитывали 90%-ные доверительные интервалы (ДИ) для отношений средних геометрических значений первичных ФК-параметров AUCins.0-t и Cins.max. Количественную оценку ФД-параметров исследуемых препаратов выполняли с использованием показателя скорости инфузии глюкозы, необходимой для удержания целевого уровня гликемии в ходе клэмп.

Результаты. 90%-ные ДИ для отношения средних геометрических значений первичных ФК-параметров тестируемого и референтного препаратов составили 89,41–94,55% для AUCins.0-t и 82,74–92,92% для Cins.max, что соответствует установленным допустимым пределам 80–125% для обоих параметров. ФД-профили действующих веществ исследуемых препаратов также являлись сопоставимыми.

Выводы. В ходе настоящего клинического исследования было продемонстрировано, что воспроизведенный препарат GR40261 и оригинальный препарат инсулина лизпро сверхбыстрого действия Люмжев® являются биоаналогичными и имеют сопоставимый профиль безопасности.

Ключевые слова: биоаналогичность, биосимиляр, инсулин лизпро, сахарный диабет, фармакодинамика, фармакокинетика, эугликемический гиперинсулинемический клэмп

Благодарности: Исследование спонсировано ООО «Герофарм». Авторы выражают благодарность всем добровольцам, принявшим участие в клиническом исследовании, а также клиническим командам исследовательских центров ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница №3» и ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России за четкую и слаженную работу.

Для цитирования: Носков СМ, Кокшарова ЕО, Арефьева АН, Банко ВВ, Матвиенко ЮД, Макаренко ЕА, Драй РВ. Первый биоаналог инсулина лизпро сверхбыстрого действия: результаты двойного слепого рандомизированного клэмп-исследования. *Медицинский совет.* 2024;18(13):174–180. <https://doi.org/10.21518/ms2024-345>.

Конфликт интересов: авторы А.Н. Арефьева, В.В. Банко, Ю.Д. Матвиенко, И.Е. Макаренко и Р.В. Драй являются сотрудниками ЗАО «Фарм-Холдинг» (подразделение ООО «Герофарм»). Авторы С.М. Носков и Е.О. Кокшарова – сотрудники учреждений, выполнявших данное контрактное исследование для ООО «Герофарм». Это никак не повлияло на мнение авторов.

The first biosimilar of ultra-rapid insulin lispro: results of a double-blind randomised clamp study

Sergey M. Noskov¹, Ekaterina O. Koksharova², Anna N. Arefeva³, Veniamin V. Banko³, Yuliya D. Matvienko^{3✉}, luliia.Matvienko@geropharm.com, Igor E. Makarenko³, Roman V. Drai³

¹ Clinical Hospital No. 3; 61, Mayakovsky St., Yaroslavl, 150007, Russia

² National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

³ Pharm Holding; 34a, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia

Abstract

Introduction. Over the years, insulin therapy has remained an important component of the complex treatment of patients with diabetes mellitus. Ultra-rapid insulin lispro is a DNA recombinant analogue of human insulin, which has a pharmacokinetic (PK) profile that is as close as possible to the endogenous insulin secretion profile, which ensures effective control of postprandial glycaemia. The development of the ultra-rapid insulin lispro biosimilar will expand the range and increase the availability of modern and safe insulin analogues for diabetic patients in Russia.

Aim. To compare the PK and pharmacodynamic (PD) profiles of GP40261 (ultra-rapid insulin lispro biosimilar) and the reference Lyumjev® in healthy volunteers.

Materials and methods. This was a double-blind, randomised, comparative, crossover study in healthy volunteers who were administered either the test or reference ultra-rapid insulin lispro formulation as a single dose of 0.3 IU/kg. The hyperinsulinaemic euglycaemic clamp technique was used to evaluate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the study products. In order to assess the biosimilarity of the products, 90% confidence intervals (CIs) were calculated for geometric mean ratios of the primary PK parameters AUC_{ins.0-t} and C_{ins.max}. The PD parameters of the study drugs were evaluated based on the glucose infusion rate required to maintain the target glycaemic level during the clamp.

Results. The 90% CIs for the geometric mean ratios of the primary PK parameters for the test and reference products were 89.41–94.55% for AUC_{ins.0-t} and 82.74–92.92% for C_{ins.max}, which complies with the established acceptance limits of 80–125% for both parameters. The study products were also found to have comparable PD profiles of their active substances.

Conclusion. This clinical study has demonstrated that GP40261 and the reference ultra-rapid insulin lispro are biosimilar and have a comparable safety profile.

Keywords: bioequivalence, biosimilar, insulin lispro, diabetes mellitus, pharmacodynamics, pharmacokinetics, euglycaemic hyperinsulinaemic clamp

Acknowledgments: The study was funded by LLC “GEROPHARM”. The authors would like to thank all volunteers who participated in the clinical study, as well as the clinical teams of the study centers (Clinical Hospital No. 3, Yaroslavl and FSBI “National Medical Research Center of Endocrinology” of the Ministry of Health of the Russian Federation) for their clear and well-coordinated work.

For citation: Noskov SM, Arefeva AN, Banko VV, Koksharova EO, Matvienko YuD, Makarenko IE, Draï RV. The first biosimilar of ultra-rapid insulin lispro: results of a double-blind randomised clamp study. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):174–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-345>.

Conflict of interest: Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Yuliya D. Matvienko, Igor E. Makarenko and Roman V. Draï are employees of CJSC “Pharm Holding” (a division of LLC “GEROPHARM”). Sergey M. Noskov and Ekaterina O. Koksharova are employees of the institutions that performed this contract study for LLC “GEROPHARM”. This did not influence the authors’ opinions in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний в мире, оказывающим значительное влияние на качество жизни пациентов и систему здравоохранения. По данным Международной ассоциации сахарного диабета, в 2021 г. более 537 млн взрослых в возрасте от 20 до 79 лет страдали СД, и прогнозируется, что к 2045 г. это число увеличится до 783 млн человек. При этом смертность от осложненной СД в 2021 г. превысила 6 млн человек¹.

По данным Федерального регистра СД, в РФ по состоянию на 01.01.2024 г. на диспансерном учете состояло 4,8 млн пациентов с СД 2-го типа и почти 300 тыс. пациентов с СД 1-го типа². Однако согласно результатам крупного эпидемиологического исследования NATION в РФ диагностируется лишь половина случаев СД2, что позволяет предположить истинную распространенность СД в стране у около 10 млн человек [1].

Лечение СД направлено прежде всего на предотвращение и замедление развития осложнений

заболевания и основано на достижении целевых индивидуальных показателей гликемии и компенсации углеводного обмена [2]. На сегодняшний день одним из наиболее широко используемых сахароснижающих препаратов является инсулин, который применяется в качестве заместительной терапии при СД1, а также у ряда пациентов с СД2, у которых использование пероральных препаратов не позволяет достичь удовлетворительного контроля гликемии [3].

В настоящее время особое внимание уделяется высокой вариабельности гликемии, которая приводит к более высокому риску хронических осложнений СД [4]. Одним из лучших примеров кратковременной вариабельности гликемии является повышение постпрандиального уровня глюкозы (ППГ) [5, 6]. Повышение ППГ ассоциировано с повышенным окислительным стрессом и оказывает влияние на сердечно-сосудистый риск в большей степени, чем гликемия натощак [7]. В связи с этим разработка лекарственных средств, в т.ч. инсулинов, оказывающих влияние на ограничение чрезмерного увеличения ППГ, стала одной из наиболее важных задач в современной диабетологии [8].

С целью имитации физиологической секреции инсулина в большинстве случаев инсулинотерапию проводят в базис-болусном режиме. В качестве аналогов

¹ International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. Brussels, Belgium; 2021. Available at: <https://diabetesatlas.org/atlas-presentation>.

² Федеральный регистр больных сахарным диабетом Российской Федерации. Режим доступа: <https://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html#content>.

инсулина для болюсного введения долгое время использовались препараты ультракороткого действия. Однако в последние годы активное внимание уделяется разработке аналогов инсулина сверхбыстрого действия, обладающих еще более быстрым началом действия и, как следствие, более точной имитацией профиля секреции эндогенного инсулина, что обеспечивает более эффективный контроль уровня глюкозы в крови после приема пищи. В долгосрочных исследованиях эффективности и безопасности аналогов инсулина сверхбыстрого действия было показано, что эта группа препаратов обладает не меньшей эффективностью в отношении снижения уровня гликированного гемоглобина по сравнению с аналогами инсулина ультракороткого действия, но при этом обеспечивает лучший контроль ППГ и уровня глюкозы в крови в дневное время [9]. Кроме того, быстрое начало действия аналогов инсулина сверхбыстрого действия позволяет пациентам вводить препарат непосредственно перед приемом пищи или сразу после еды, обеспечивая более гибкий и удобный контроль заболевания, что потенциально может повысить качество жизни пациентов и их приверженность лечению [10].

В 2020 г. был одобрен к применению препарат инсулина лизпро сверхбыстрого действия. Инсулин лизпро сверхбыстрого действия представляет собой аналог инсулина с обратной последовательностью аминокислот пролина и лизина в аминокислотной цепи инсулина, содержащий дополнительно два вспомогательных вещества местного действия – трепростинил для местной вазодилатации и цитрат натрия для повышения проницаемости сосудистой стенки, что обеспечивает более быструю абсорбцию инсулина лизпро в месте инъекции [11].

Согласно литературным данным, более раннее начало действия инсулина лизпро сверхбыстрого действия обеспечивает лучший контроль ППГ и уменьшает колебания уровня глюкозы после приема пищи при сохранении общей длительности гипогликемического эффекта и сопоставимой частоте развития гипогликемий по сравнению с традиционным инсулином лизпро [11, 12]. Другие возможные нежелательные явления (НЯ) у пациентов, получающих инсулин лизпро сверхбыстрого действия, ограничиваются, как правило, местными реакциями в месте введения препарата.

Однако, несмотря на доказанные преимущества аналогов инсулина сверхбыстрого действия, высокая стоимость оригинальных препаратов, а также потенциальные трудности, связанные с поставками препаратов в Российскую Федерацию, могут являться препятствием к получению наиболее эффективной терапии для многих пациентов. В связи с этим актуальность приобретает разработка и использование биосимиляров препаратов аналогов инсулина сверхбыстрого действия.

Согласно нормативной документации Евразийского экономического союза, биосимиляр представляет собой биологический препарат, содержащий версию действующего вещества уже одобренного оригинального (референтного) биологического препарата, с высокой степенью сходства с референтным препаратом в отношении качества, биологической активности,

безопасности и эффективности³. Чтобы биосимиляр был признан сопоставимым, для него должны быть в ходе соответствующих клинических исследований доказаны аналогичные фармакокинетические (ФК) и фармакодинамические (ФД) свойства по сравнению с референтным препаратом. Такая сопоставимость биосимиляров с оригинальными препаратами является гарантией их эффективности и безопасности для пациентов.

Одним из основных методов оценки сопоставимости препаратов инсулина и его аналогов является клэмп-метод, считающийся золотым стандартом в этой области. Метод клэмп предполагает стабилизацию уровня глюкозы в крови пациента после инъекции инсулина путем постоянного контроля гликемии и динамического изменения скорости инфузии раствора глюкозы. Это позволяет точно измерить необходимые ФК- и ФД-параметры инсулина, такие как скорость его абсорбции, время начала действия, пик активности и продолжительность эффекта [13].

Целью настоящего исследования являлась оценка сопоставимости ФК- и ФД-профилей биосимиляра GP40261, раствор для внутривенного и подкожного введения, 100 МЕ/мл (ООО «Герофарм», Россия), и оригинального препарата инсулина лизпро сверхбыстрого действия Люмжев®, раствор для внутривенного для подкожного введения, 100 МЕ/мл («Эли Лилли Восток С.А.», Швейцария).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования. В исследование были включены здоровые мужчины европеоидной расы в возрасте 18–45 лет с индексом массы тела 18,5–27 кг/м² при массе тела 60–100 кг (включительно). Оценку здоровья добровольцев на момент включения в исследование проводили на основании стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. Основными критериями невключения были: отягощенный аллергологический анамнез, наличие острых или хронических заболеваний, препятствующих участию в исследовании, отклонения от нормы показателей жизненно важных функций, лабораторных исследований или электрокардиограммы. Кроме того, в исследовании не могли принимать участие добровольцы с наличием эпизодов гипогликемии в анамнезе и верифицированным диагнозом СД любого типа у ближайших родственников, а также добровольцы с любым типом нарушения углеводного обмена.

Дизайн исследования. Настоящее исследование представляло собой двойное слепое рандомизированное сравнительное перекрестное исследование с использованием метода зугликемического гиперинсулинемического клэмп. Клиническая часть проводилась на базе двух центров: ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница №3».

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, Международного

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. №89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Режим доступа: <https://www.alt.a.ru/tam-doc/16sr0089>.

совета по гармонизации, а также требованиями нормативных актов ЕАЭС и Российской Федерации, регламентирующих проведение клинических исследований. Условием для проведения исследования являлись Разрешение МЗ РФ №274 от 23.05.2023 г. и одобрение исследования Советом по этике (выписка из протокола заседания Совета по этике №332 от 25.04.2023 г.). Документы исследования были также одобрены независимыми этическими комитетами исследовательских центров.

Все участники подписывали форму информированного согласия перед началом любых процедур исследования. Жизнь и здоровье всех добровольцев, подписавших форму информированного согласия, были застрахованы на случай потенциальных рисков, связанных с участием в исследовании.

Клиническая фаза исследования состояла из этапа скрининга длительностью до 14 дней, двух 8-часовых периодов клэмпа, этапа «отмывки» между ними (от 7 до 14 дней) и заключительного визита. Общая продолжительность исследования для каждого участника не превышала 43 дней.

Исследуемые препараты. Участники исследования были случайным образом распределены в соотношении 1:1 в одну из двух групп, каждая из которых получала исследуемые препараты инсулина лизпро сверхбыстрого действия в разной последовательности: TR или RT, где T – тестируемый препарат GP40261, раствор для внутривенного и подкожного введения, 100 МЕ/мл (ООО «Герофарм», Россия), а R – препарат сравнения Люмжев®, раствор для внутривенного для подкожного введения, 100 МЕ/мл («Эли Лилли Восток С.А.», Швейцария). Соответствующий исследуемый препарат вводили однократно в дозе 0,3 МЕ/кг в область передней брюшной стенки живота подкожно.

Процедура клэмпа. В настоящем исследовании использовалась техника ручного клэмпа [13]. В каждом из периодов субъектам после инъекции исследуемого препарата производили забор крови каждые 5 мин с целью контроля уровня глюкозы в крови. Как только уровень глюкозы снижался на 5 мг/дл и более от исходного уровня, зафиксированного перед введением исследуемого препарата, начинали управляемую инфузию 20%-ного раствора глюкозы с целью компенсации гипогликемического эффекта инсулина. В дальнейшем продолжали контролировать уровень гликемии каждые 5 мин и на основании полученных значений корректировали скорость инфузионного введения раствора глюкозы (GIR – glucose infusion rate) с целью удержания уровня глюкозы в крови в диапазоне 80–100 мг/дл (4,4–5,6 ммоль/л). Процедуру клэмпа завершали через 8 ч или ранее, если было зафиксировано, что GIR достиг значения 0 мг/кг/мин в трех последовательных измерениях (но не ранее чем через 6 ч после введения исследуемого препарата).

Конечные точки. В качестве первичных конечных точек для сравнительной оценки фармакокинетики действующих веществ исследуемых препаратов использовали $AUC_{ins,0-t}$ (площадь под кривой «концентрация инсулина лизпро – время» от момента введения препарата до отбора

последнего образца крови с определяемой концентрацией инсулина лизпро) и $C_{ins,max}$ (максимальная концентрация инсулина лизпро в крови за период наблюдения). На основании расчета 90%-ных доверительных интервалов (ДИ) для отношений средних геометрических значений этих параметров оценивали биоаналогичность препаратов. Кроме того, были оценены стандартные вторичные ФК-показатели в соответствии с регуляторными требованиями: $AUC_{0-\infty}$, частичные AUC, t_{max} и $t_{1/2}$. Оценку ФД исследуемых препаратов выполняли с использованием GIR как интегрального показателя гипогликемического действия инсулина в условиях клэмпа-исследования.

Дополнительно оценивали показатели безопасности исследуемых препаратов путем регистрации всех нежелательных явлений (НЯ), которые возникали у участников исследования после первого введения исследуемого препарата и до завершения участия в исследовании. Возникновение и динамику НЯ оценивали прежде всего по жалобам добровольцев, а также по результатам измерения жизненно важных показателей, физикального осмотра, лабораторных и инструментальных обследований.

Аналитическая часть. Забор 24 проб крови для определения суммарного уровня инсулина (экзогенного и эндогенного) и концентрации С-пептида с целью оценки первичных ФК-параметров осуществляли в заранее определенных и обоснованных фармакокинетикой исследуемых препаратов временных точках. Образцы крови центрифугировали при 2000 г в течение 15 мин для получения плазмы, которую затем замораживали и хранили при температуре не выше -20 °С до момента анализа. Концентрацию инсулина лизпро (экзогенного инсулина) рассчитывали на основании суммарного уровня инсулина и эндогенного уровня инсулина, определяемого с использованием данных по концентрации С-пептида. Измерение концентраций суммарного уровня инсулина и С-пептида в плазме крови выполняли методом иммуноферментного анализа с хемилюминисцентным детектированием по заранее разработанной и валидированной методике с использованием коммерчески доступных наборов «ИНСУЛИН-ИФА» и «С-пептид-ИФА» (ООО «ХЕМА», Россия).

Для количественной оценки ФД-параметров исследуемых препаратов использовали показатель GIR, необходимый для удержания целевого уровня гликемии в ходе клэмпа.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка программирования для статистической обработки данных R версии 4.2.2. С целью оценки сопоставимости исследуемых препаратов использовали метод дисперсионного анализа (ANOVA) для логарифмически преобразованных значений $AUC_{ins,0-t}$ и $C_{ins,max}$. Препараты считались биоаналогичными, если 90%-ные ДИ для отношений средних геометрических значений первичных ФК-параметров находились в пределах 80–125%.

Для первичных и вторичных ФК- и ФД-параметров, а также данных по безопасности были рассчитаны показатели описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

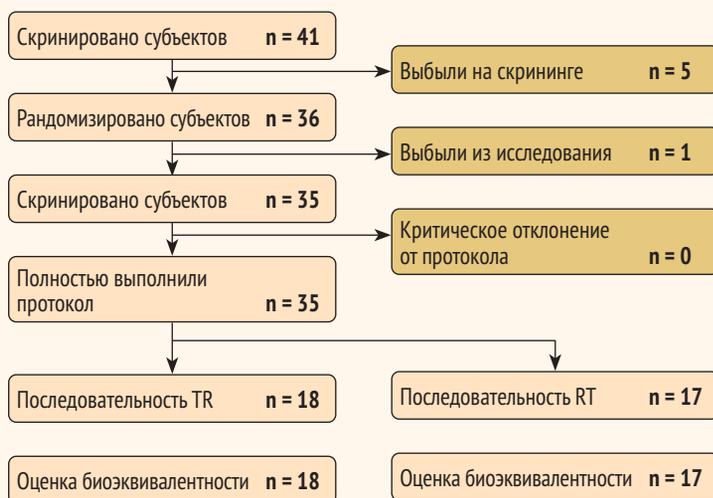
В общей сложности в исследование был скринирован 41 доброволец и рандомизированы 36 добровольцев (рис. 1). Демографические и другие исходные характеристики участников исследования представлены в табл. 1. Один участник был исключен из исследования в связи с развитием НЯ (окклюзивный сегментарный постинъекционный тромбоз головной вены левой верхней конечности) после первого периода. Таким образом, 35 добровольцев завершили исследование и были включены в популяцию для анализа ФК- и ФД-параметров.

90%-ные ДИ для отношения средних геометрических значений первичных ФК-параметров препаратов GP40261 и оригинального инсулина лизпро сверхбыстрого действия составили 89,41–94,55% и 82,74–92,92% для $AUC_{ins,0-t}$ и $C_{ins,max}$ соответственно (табл. 2). Для обоих параметров полученные ДИ соответствуют установленным допустимым пределам 80–125%.

Усредненные ФД-кривые имели сходную форму для исследуемых препаратов (рис. 2). Средние показатели $AUC_{GIR,0-t}$ составили $41,45 \pm 16,65$ и $40,34 \pm 16,13$ мг/кг × 60 для GP40261 и препарата сравнения соответственно; GIR_{max} – $11,99 \pm 4,11$ и $11,55 \pm 3,91$ соответственно.

Показатели безопасности оценивали для всех рандомизированных добровольцев, получивших хотя бы одну дозу исследуемых препаратов (n = 36). За период исследования было зарегистрировано 14 НЯ у 9 участников на фоне введения тестируемого препарата и 24 НЯ у 11 участников на фоне введения препарата сравнения. У одного пациента в период использования референтного препарата развились 2 НЯ средней степени тяжести – боль в левой руке и окклюзивный сегментарный постинъекционный тромбоз головной вены левой верхней конечности, которые были оценены исследователями как связанные с процедурами исследования (венепункцией, установкой катетера, введением 20%-ного раствора глюкозы) и привели к исключению

- **Рисунок 1.** Схема распределения участников исследования
- **Figure 1.** Flow chart of distribution of the study subjects



- **Таблица 1.** Демографические и другие исходные характеристики рандомизированных добровольцев (n = 36)
- **Table 1.** Demographic and other baseline characteristics of the randomized subjects (n = 36)

Показатель	Значение, среднее ± СО
Возраст, лет	28,89 ± 6,81
Масса тела, кг	79,26 ± 9,78
Рост, см	179,58 ± 6,85
Индекс массы тела, кг/м ²	24,53 ± 2,21

Примечание. СО – стандартное отклонение.

пациента из исследования. Все остальные НЯ в обеих группах соответствовали легкой степени и были транзиторными (наиболее часто в качестве НЯ регистрировали наличие эритемы в месте инъекции). Серьезных НЯ, случаев смерти, других значимых НЯ, которые привели к прекращению участия в исследовании, зарегистрировано не было. Статистически значимых различий при оценке НЯ по степени тяжести, связи с препаратом и исходу между группами исследуемых препаратов обнаружено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Препарат GP40261, разработанный ООО «Герофарм», представляет собой воспроизведенный препарат инсулина лизпро сверхбыстрого действия. Ранее компанией были получены данные по аналитической сопоставимости в отношении физико-химических и функциональных характеристик воспроизведенного и оригинального препаратов *in vitro*, что позволило продолжить программу исследований и перейти к клиническому исследованию сопоставимости ФК- и ФД-профилей.

Настоящее исследование проводилось в формате двойного слепого рандомизированного сравнительного перекрестного с целью подтверждения биоаналогичности GP40261 и оригинального препарата инсулина лизпро сверхбыстрого действия.

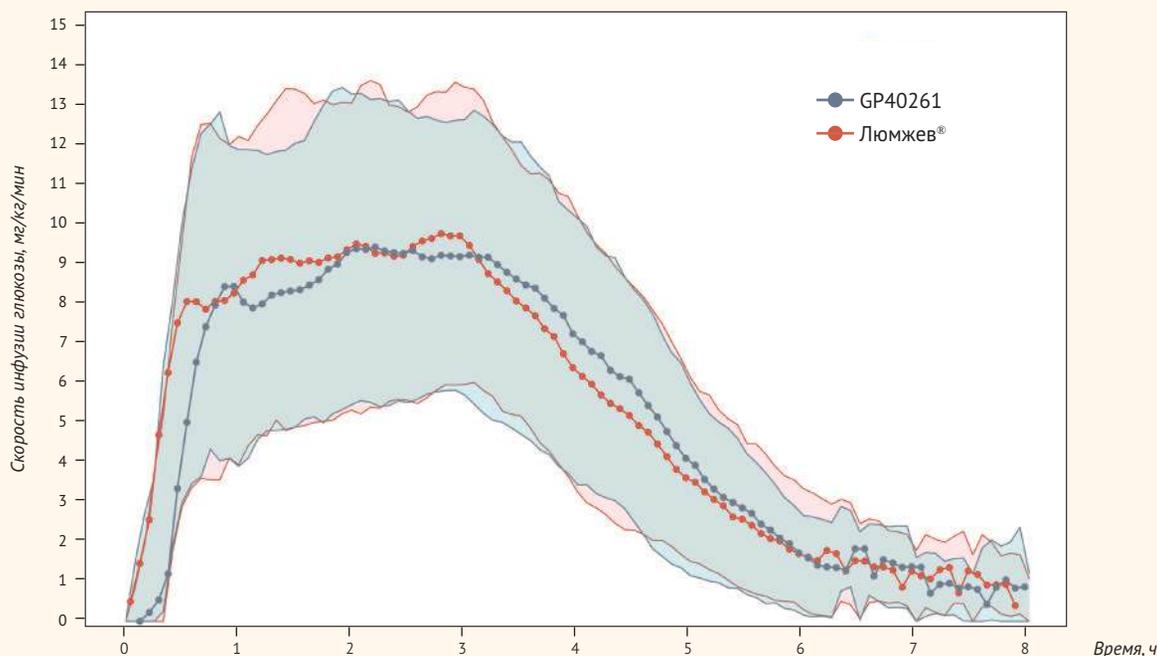
Для проведения настоящего исследования был выбран двойной слепой дизайн с целью снижения возможной субъективности исследователя, выполняющего ручную технику клэмпа, а также потенциальной предвзятости к исследуемому лекарственному препарату со стороны добровольцев или врачей, участвующих в исследовании.

Проведение рандомизации в соотношении 1:1 было направлено на снижение влияния последовательности применения сравниваемых препаратов для более равномерного распределения прогностических факторов и уменьшения их искажений.

С целью получения достоверных данных о сопоставимости биосимилярного и референтного препаратов инсулина лизпро сверхбыстрого действия в соответствии с действующим

● **Рисунок 2.** Усредненные фармакодинамические кривые после введения исследуемых препаратов (среднее значение \pm стандартное отклонение, n = 35)

● **Figure 2.** Average pharmacodynamic curves after administration of the study drugs (mean \pm standard deviation, n = 35)



● **Таблица 2.** Результаты оценки отношения геометрических средних первичных фармакокинетических параметров для исследуемых препаратов (n = 35)

● **Table 2.** Results of estimation of the geometric mean ratios for primary pharmacokinetic parameters of the study drugs (n = 35)

Параметр	Отношение геометрических средних T/R	90%-ный ДИ	Допустимые значения для 90%-ного ДИ
AUC _{ins.0-t}	0,92	89,41–94,55%	80–125%
C _{ins.max}	0,88	82,74–92,92%	80–125%

Решением Совета Евразийской экономической комиссии был использован метод зугликемического гиперинсулинемического клэмп-исследования⁴. В рамках этого метода при введении исследуемого препарата концентрация инсулина в плазме крови повышается и в то же время уровень гликемии сохраняется на целевом уровне за счет

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. №89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Режим доступа: <https://www.altar.ru/tamdoc/16sr0089>.

корректируемой скорости инфузии раствора глюкозы. Использование метода клэмп-исследования позволило сравнить не только ФК-, но и ФД-профиль исследуемых препаратов с целью доказательства их сопоставимости.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в ходе настоящего клинического исследования было продемонстрировано, что воспроизведенный препарат GP40261 и оригинальный препарат инсулина лизпро сверхбыстрого действия являются биоаналогичными и имеют сопоставимый профиль безопасности. С учетом полученных ранее данных по высокой аналогичности физико-химических и функциональных характеристик исследуемых препаратов *in vitro*, а также сопоставимости ФК- и ФД-параметров по результатам настоящего исследования можно считать обоснованным представление препарата GP40261 в Министерство здравоохранения РФ для получения регистрационного удостоверения.



Поступила / Received 01.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.08.2024
Принята в печать / Accepted 15.08.2024

Список литературы / References

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM20041116-17>.
Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. 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/DM20041116-17>.
2. Ceriello A, Praticchizzo F, Phillip M, Hirsch IB, Mathieu C, Battelino T. Glycaemic management in diabetes: old and new approaches. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(1):75–84. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00245-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00245-X).
3. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(2 Suppl.):1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Bezlepkina OB et al. Standards of specialized diabetes care. 11th ed. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2 Suppl.):1–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
4. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care*. 2008;31(2 Suppl.):150–154. <https://doi.org/10.2337/dc08-s241>.
5. Nicolucci A, Ceriello A, Di Bartolo P, Corcos A, Orsini Federici M. Rapid-acting insulin analogues versus regular human insulin:

- a meta-analysis of effects on glycemic control in patients with diabetes. *Diabetes Ther.* 2020;11(3):573–584. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00732-w>.
6. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(3):221–230. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30136-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30136-0).
 7. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med.* 2001;161(3):397–405. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.3.397>.
 8. Luijck YM, Van Bon AC, Hoekstra JB, DeVries JH. Premeal injection of rapid-acting insulin reduces postprandial glycemic excursions in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2152–2155. <https://doi.org/10.2337/dc10-0692>.
 9. Heise T, Piras De Oliveira C, Juneja R, Ribeiro A, Chigutsa F, Blevins T. What is the value of faster acting prandial insulin? Focus on ultra rapid lispro. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(9):1689–1701. <https://doi.org/10.1111/dom.14773>.
 10. Lane W, Lambert E, George J, Rathor N, Thalange N. Exploring the burden of mealtime insulin dosing in adults and children with type 1 diabetes. *Clin Diabetes.* 2021;39(4):347–357. <https://doi.org/10.2337/cd20-0117>.
 11. Leohr J, Dellva MA, Carter K, LaBell E, Linnebjerg H. Ultra Rapid Lispro (URLi) Accelerates Insulin Lispro Absorption and Insulin Action vs Humalog® Consistently Across Study Populations: A Pooled Analysis of Pharmacokinetic and Glucodynamic Data. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(11):1423–1434. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01030-0>.
 12. Kazda C, Leohr J, Liu R, Reddy S, Dellva MA, Loh MT et al. Ultra rapid lispro (URLi) shows accelerated pharmacokinetics and greater reduction in postprandial glucose versus HUMALOG® in patients with type 1 diabetes mellitus in a randomized, double-blind meal test early-phase study. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(2):196–203. <https://doi.org/10.1111/dom.14563>.
 13. 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>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.М. Носков, А.Н. Арефьева, В.В. Банко

Концепция и дизайн исследования – А.Н. Арефьева, В.В. Банко, И.Е. Макаренко

Написание текста – А.Н. Арефьева, В.В. Банко, Ю.Д. Матвиенко

Сбор и обработка материала – С.М. Носков, А.Н. Арефьева, В.В. Банко, Е.О. Кокшарова

Обзор литературы – В.В. Банко, Ю.Д. Матвиенко

Редактирование – С.М. Носков, А.Н. Арефьева, В.В. Банко, Е.О. Кокшарова

Утверждение окончательного варианта статьи – С.М. Носков, А.Н. Арефьева, В.В. Банко, Ю.Д. Матвиенко, Е.О. Кокшарова, И.Е. Макаренко, Р.В. Драй

Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey M. Noskov, Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko

Study concept and design – Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Igor E. Makarenko

Text development – Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Yuliya D. Matvienko

Collection and processing of material – Sergey M. Noskov, Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Ekaterina O. Koksharova

Literature review – Veniamin V. Banko, Yuliya D. Matvienko

Editing – Sergey M. Noskov, Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Ekaterina O. Koksharova

Approval of the final version of the article – Sergey M. Noskov, Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Yuliya D. Matvienko, Ekaterina O. Koksharova, Igor E. Makarenko, Roman V. Drai

Информация об авторах:

Носков Сергей Михайлович, д.м.н., профессор, научный консультант, Клиническая больница №3; 150007, Россия, Ярославль, ул. Маяковского, д. 61; <https://orcid.org/0000-0003-3456-9409>; noskov03@gmail.com

Кокшарова Екатерина Олеговна, начальник отдела клинических исследований, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117292, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; <https://orcid.org/0000-0001-9896-4681>; koksharova.ekaterina@endocrincentr.ru

Арефьева Анна Николаевна, медицинский научный советник, «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34а; <https://orcid.org/0000-0003-3178-3581>; Anna.Arefeva@geropharm.com

Банко Вениамин Валерьевич, младший медицинский научный советник, «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34а; <https://orcid.org/0000-0002-4738-1969>; Veniamin.Banko@geropharm.com

Матвиенко Юлия Дмитриевна, стажер, «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34а; <https://orcid.org/0000-0002-3655-1707>; Luliia.Matvienko@geropharm.com

Макаренко Игорь Евгеньевич, к.м.н., руководитель медицинского департамента, «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34а; <https://orcid.org/0000-0003-2308-0608>; Igor.Makarenko@geropharm.com

Драй Роман Васильевич, к.м.н., директор R&D-центра, «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34а; <https://orcid.org/0000-0003-4594-6097>; Roman.Drai@geropharm.com

Information about the authors:

Sergey M. Noskov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Advisor, Clinical Hospital No. 3; 61, Mayakovsky St., Yaroslavl, 150007, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3456-9409>; noskov03@gmail.com

Ekaterina O. Koksharova, Head of Clinical Research, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9896-4681>; koksharova.ekaterina@endocrincentr.ru

Anna N. Arefeva, Medical Advisor, Pharm Holding; 34a, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3178-3581>; Anna.Arefeva@geropharm.com

Veniamin V. Banko, Junior Medical Advisor, Pharm Holding; 34a, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4738-1969>; Veniamin.Banko@geropharm.com

Yuliya D. Matvienko, Intern, Pharm Holding; 34a, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3655-1707>; Luliia.Matvienko@geropharm.com

Igor E. Makarenko, Head of Medical Department, Pharm Holding; 34a, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2308-0608>; Igor.Makarenko@geropharm.com

Roman V. Drai, Director of R&D Center, Pharm Holding; 34a, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4594-6097>; Roman.Drai@geropharm.com