

63. Weiss E.M., Kemmler G., Deisenhammer E.A., Fleischhacker W.W., Delazer M. Sex differences in cognitive functions. *Pers. Individ. Dif.* 2003; 35(4): 863-75.
64. Gordon H.W., Kravetz S. The influence of gender, handedness, and performance level on specialized cognitive functioning. *Brain Cogn.* 1991; 15(1): 37-61.
65. Lumley M.A., Sielky K. Alexithymia, gender, and hemispheric functioning. *Compr. Psychiatry.* 2000; 41(5): 352-9.
66. Zhang C., Cahill N.D., Arbabshirani M.R., White T., Baum S.A., Michael A.M. Sex and age effects of functional connectivity in early adulthood. *Brain Connect.* 2016; 6(9): 700-13.
67. Engman J., Linnman C., Van Dijk K.R.A., Milad M.R. Amygdala subnuclei resting-state functional connectivity sex and estrogen differences. *Psychoneuroendocrinology.* 2016; 63: 34-42.
68. Ebner N.C., Chen H., Porges E., Lin T., Fischer H., Feifel D., et al. Oxytocin's effect on resting-state functional connectivity varies by age and sex. *Psychoneuroendocrinology.* 2016; 69: 50-9.
69. Fan Y., Herrera-Melendez A.L., Pestke K., Feeser M., Aust S., Otte C., et al. Early life stress modulates amygdala-prefrontal functional connectivity: Implications for oxytocin effects. *Human Brain Mapp.* 2014; 35(10): 5328-39.
70. Bethlehem R.A.I., van Honk J., Auyeung B., Baron-Cohen S. Oxytocin, brain physiology, and functional connectivity: A review of intranasal oxytocin fMRI studies. *Psychoneuroendocrinology.* 2013; 38(7): 962-74.
71. Febo M., Ferris C.F. Oxytocin and vasopressin modulation of the neural correlates of motivation and emotion: results from functional MRI studies in awake rats. *Brain Res.* 2014; 1580: 8-21.
72. Kilpatrick L.A., Zald D.H., Pardo J.V., Cahill L.F. Sex-related differences in amygdala functional connectivity during resting conditions. *Neuroimage.* 2006; 30(2): 452-61.
73. Petersen N., Kilpatrick L.A., Goharзад A., Cahill L. Oral contraceptive pill use and menstrual cycle phase are associated with altered resting state functional connectivity. *Neuroimage.* 2014; 90: 24-32.
74. Pletzer B., Crone J.S., Kronbichler M., Kerschbaum H. Menstrual cycle and hormonal contraceptive-dependent changes in intrinsic connectivity of resting-state brain networks correspond to behavioral changes due to hormonal status. *Brain Connect.* 2016; 6(7): 572-85.
75. Pletzer B., Kronbichler M., Nuerk H.-C., Kerschbaum H. Hormonal contraceptives masculinize brain activation patterns in the absence of behavioral changes in two numerical tasks. *Brain Res.* 2014; 1543: 128-42.
76. De Bondt T., Smeets D., Pullens P., Van Hecke W., Jacquemyn Y., Parizel P.M. Stability of resting state networks in the female brain during hormonal changes and their relation to premenstrual symptoms. *Brain Res.* 2015; 1624: 275-85.
77. Uddin L.Q. *Saliency Network of the Human Brain.* Amsterdam: Elsevier Inc.; 2017.

Поступила 23.03.17
Принята к печати 28.03.17

© ФИЛИППОВА А.В., ЧЖАО В., КОЛБИН А.С., 2017

УДК 615.357:577.175.722].038

Филиппова А.В.¹, Чжао В.¹, Колбин А.С.^{1,2}

КЛИНИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА БИОСИМИЛЯРНЫХ ПРОДУКТОВ ИНСУЛИНА И ЕГО АНАЛОГОВ: СОВРЕМЕННЫЙ ЭТАП РАЗВИТИЯ

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 197022, г. Санкт-Петербург;

²Санкт-Петербургский государственный университет, 199106, г. Санкт-Петербург

♦ В настоящей статье представлен обзор данных по клинической разработке биосимилярных продуктов рекомбинантного инсулина человека и его аналогов по состоянию на начало 2017 г. Выполнен обзор регуляторных требований, проведён анализ реестров клинических исследований на территории Российской Федерации, Европейского союза (ЕС) и США. Также проведён обзор статей в информационной базе MEDLINE (Pubmed).

Выяснено, что в целом в мире сформированы регуляторные подходы к проведению клинических исследований биосимилярных продуктов инсулина, тем не менее данное направление представляет собой динамично развивающуюся область знаний, требования к клиническим исследованиям данного типа проходят стадию формирования и адаптации. На начало 2017 г. на указанных территориях зарегистрировано только два биосимилярных зарегистрированных лекарственных препарата и реестра инсулина гларгин, в то же время некоторые клинические исследования в настоящий момент ожидают своего завершения. Это свидетельствует о том, что рассматриваемая проблема является одной из наиболее актуальных и перспективных областей медицинской науки.

Ключевые слова: обзор; генно-инженерный инсулин человека; аналоги инсулина; биосимилярные лекарственные препараты; клэмп-исследования; иммуногенность; регистрация.

Для цитирования: Филиппова А.В., Чжао В., Колбин А.С. Клиническая разработка биосимилярных продуктов инсулина и его аналогов: современный этап развития. *Российский медицинский журнал.* 2017; 23(5): 269—274.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-5-269-274>

Для корреспонденции: Филиппова (Гурьянова) Анастасия Владимировна, аспирант кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова», 197022, Санкт-Петербург, E-mail: a.v.filippova2012@gmail.com

Philippova A.V.¹, Chzhao V.¹, Kolbin A.S.^{1,2}

THE CLINICAL DEVELOPMENT OF BIO-SIMILAR PRODUCTS OF INSULIN AND ITS ANALOGUES: MODERN STAGE OF PROGRESSING

¹The I.P. Pavlov first St. Petersburgsky state medical university of Minzdrav of Russia, 197022, St. Peterburg, Russian Federation

²The St. Petersburgsky state university, 199106, St. Petersburg, Russian Federation

♦ The article presents a review of data concerning clinical development of bio-similar products of recombinant human insulin and its analogues according beginning of 2017. The review is implemented concerning regulative requirements. The analysis is implemented concerning registries of registered medications and registries of clinical studies at the territory of the Russian Federation, European Union and USA. The review of articles in the information database MEDLINE (PubMed) is implemented too.

It is established that in whole in the world regulative approaches are developed related to implementation of clinical studies of bio-similar products of insulin. However, this direction represents a new field of knowledge. The requirements to clinical

studies of this type pass a stage of formation and adaptation.

In the beginning of 2017 at the mentioned territories only two bio-similar insulin glargin were registered. At the same time, certain clinical studies at the present moment wait for completion. This situation testifies that the considered problem is one of the most actual and perspective fields of medical science.

Keywords: review, genetic engineering human insulin; analogues of insulin; bio-similar medications; clamp studies; immunogenicity; registration.

For citation: Philippova A.V., Chzhao V., Kolbin A.S. The clinical development of bio-similar products of insulin and its analogues: modern stage of progressing. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2017; 23(5): 269—274. (In Russ.) DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-5-269-274>

For correspondence: Anastasiya V. Philippova, post-graduate student of the chair of clinical pharmacology and evidence medicine the I.P. Pavlov first St. Peterburgsky state medical university of Minzdrav of Russia, 197022, St. Peterburg, Russian Federation, E-mail: a.v.filippova2012@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 14.03.17

Accepted 28.03.17

Введение

В Российской Федерации сахарный диабет (СД) занимает одно из лидирующих мест среди заболеваний, сокращающих продолжительность жизни и ухудшающих её качество [1]. СД и его осложнения влекут за собой существенные экономические потери, росту затрат способствует увеличение стоимости инсулиновых аналогов [2]. Согласно рекомендациям по оказанию помощи больным СД, терапия лекарственными препаратами (ЛП) инсулина и его аналогов по-прежнему занимает лидирующие позиции [3]. Обзор посвящен изучению статуса биосимилярных ЛП генно-инженерного инсулина человека (ГИИЧ) и аналогов инсулина (АИ) в мире. Обсуждается современное состояние регистрации биосимилярных ЛП ГИИЧ и АИ на территории ведущих регуляторных агентств: Food and Drug Administration — FDA (Агентство по контролю за лекарственными средствами и продуктами питания США), European Medicines Agency — ЕМА (Европейское агентство по лекарственным средствам ЕС) и Минздрава РФ, а также соответствующих клинических исследований (КИ) на указанных территориях. Выполнен обзор результатов проведенных КИ по материалам открытого доступа реестров КИ и информационного ресурса Medline (PubMed).

Цель — изучить современный регуляторный статус биосимилярных ЛП ГИИЧ и АИ на основании данных мирового опыта по материалам реестров ЛП ЕС, США и РФ, а также по открытым материалам электронного ресурса Medline (PubMed).

Задачи

1. Сделать обзор требований к клинической разработке биосимилярных ЛП инсулина.
2. По данным реестров ЛС составить перечень зарегистрированных оригинальных и биосимилярных продуктов ЛП ГИИЧ и АИ на указанных территориях.
3. По данным реестров КИ провести обзор КИ, посвящённых доказательству биосимилярности ЛП ГИИЧ и АИ имеющих открытые результаты.
4. Составить перечень запросов для поиска статей на ресурсе Medline (PubMed).
5. Определить критерии включения и невключения статей для проведения обзора.
6. Провести поиск и отбор статей на Medline (PubMed) с учетом критериев включения/невключения, а также релевантности представленной в них информации.

7. По материалам отобранных статей провести обзор современного состояния проблемы воспроизведенных ЛП ГИИЧ и АИ;

8. Сделать выводы по полученным результатам.

Материал

Информация о статусе регистрации оригинальных и воспроизведенных ЛП ГИИЧ и АИ была взята из реестров зарегистрированных лекарственных средств (ЛС):

- ♦ Государственного реестра лекарственных средств — ГРЛС (<http://grls.rosminzdrav.ru>);
- ♦ Реестра ЛС ЕМА (<http://www.ema.europa.eu/ema>);
- ♦ Реестра ЛС FDA (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf>).

Информация о статусе проведенных и планирующихся к проведению КИ была взята из реестров разрешенных КИ:

- ♦ Реестра разрешенных КИ ЛП, ГРЛС (<http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx>);
- ♦ Реестра КИ ЕС — EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>);
- ♦ Реестра КИ Национального института здоровья США — U.S. National Institutes of Health (<https://clinicaltrials.gov>).

В обзор включены статьи, имеющие полную версию на ресурсе MEDLINE (PubMed).

Методы

Для уточнения регистрационного статуса ЛП в реестрах проводился поиск по международному непатентованному названию (МНН) на русском и английском языках для следующих видов инсулинов: человеческий генно-инженерный, лизпро, аспарт, глизин, гларгин, детемир, дегудек. При обнаружении в реестрах нескольких ЛП, имеющих одно торговое название, одинаковую лекарственную форму, одного производителя, их рассматривали как единую дифференцированную единицу. За дату первой регистрации данного ЛП принималась самая ранняя регистрационная дата из всего перечня ЛП данной дифференцированной единицы. Анализ подтвергался все реестровые записи вне зависимости от их статуса на момент проведения поиска.

Для поиска КИ и публикаций использовались следующие поисковые запросы: [МНН/Торговое наименование] + clamp / + immunogenicity / + biosimilar. На портале ГРЛС поиск КИ произведен по запросу «инсулин», учитывались все предлагаемые статусы КИ «Проводится», «Завершено», «Приостановлено», «Прекращено». Для

анализа отбирались регистрационные КИ биосимилярных продуктов инсулина.

Статьи и синопсисы КИ проходили три стадии отбора: поисковый запрос, название, синопсис/абстракт. Затем проводилось исключение дублирующих материалов. **Критерии включения:** любая статья или любой синопсис КИ, посвященный клинической разработке биосимилярных ЛП ГИИЧ и АИ (регистрационные КИ).

Критерии исключения: статьи, для которых не представлены полнотекстовые версии.

Результаты

Обзор регуляторных требований

Для воссоздания естественного профиля инсулина созданы ЛП — АИ, обладающие измененными параметрами фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) [4]. Для изменения ФК профиля изначально каждый производитель шел своим путем и предлагал собственные модификации молекулы инсулина человека. Так появились оригинальные АИ ультракороткого действия: инсулины лизпро [5], аспарт [6], глулизин [7] и оригинальные АИ длительного действия: инсулины гларгин [8], детемир [9] и деглудек [10]. Каждый из перечисленных ЛП имеет уникальную модификацию молекулы инсулина человека и соответственно является оригинальным ЛП.

Препараты ГИИЧ и АИ являются биологическими ЛП (БЛП), т. е. ЛП, действующее вещество которых произведено или выделено из биологического источника или для определения свойств и качества которых необходима комбинация биологических и физико-химических методов [11].

Существует термин для обозначения воспроизведенных БЛП — «биосимилярный ЛП» [12]. Процесс воспроизводства БЛП имеет ряд особенностей, в корне отличающих их от генериков. Биосимилярные ЛП, несмотря на то что их активный протеин имеет такую же первичную структуру, как и оригинальный БЛП, не достигают такой же степени сходства с соответствующим оригинальным препаратом, как генерики [12].

Виной тому — сложность структуры терапевтического белка и сложность производственного процесса, который каждый производитель биосимилярного БЛП разрабатывает самостоятельно, а также различные возможности очистки. Ввиду различий в процессах производства и очистки оригинального и воспроизведенного БЛП данные ЛП различаются по профилю биологических примесей и как следствие имеют большую вероятность различий по показателям эффективности и безопасности [13]. В этой связи подходы к клинической разработке каждого вида БЛП разработаны с учетом его особенностей [14, 15]. Этот факт способствовал формированию особого подхода к разработке биосимилярных ЛП ГИИЧ и АИ [13].

В основе регуляторных руководств по разработке биосимилярных ЛП ГИИЧ и АИ лежат разработки ЕМА [16]. Простого сравнения биодоступности, исчерпывающего для регистрации большинства синтетических молекул, в данном случае недостаточно [12].

Программа регистрационных КИ биосимилярных ГИИЧ и АИ предполагает проведение двух КИ: клэмп-исследования, направленного на доказательство сопоставимости параметров ФК и ФД, и КИ иммуногенности, доказывающего сопоставимость параметров безопасности [6, 17].

При проведении первого исследования используется перекрестный гиперинсулинемический эугликемический клэмп, состоящий из двух периодов, проводимый как двойное слепое КИ. Так изучаются профили «время—концентрация» (ФК) и «время—эффект» (ФД) [18]. При проведении клэмп-исследования (clamp — зажим, англ.) [19] уровень гликемии должен на протяжении всего эксперимента поддерживаться в пределах нормальных значений. После подкожного введения ЛП инсулина уровень гликемии поддерживают при помощи внутривенной инфузии глюкозы. Параллельно определяются параметры ФК [18].

Основополагающим для доказательства сопоставимости параметров ФК двух исследуемых ЛП инсулина считается доказательство сопоставимости ФК показателей: суммарной площади под кривой «концентрация исследуемого инсулина—время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы биоматериала (AUC_{0-t}) и максимальной концентрации исследуемого инсулина за период наблюдения (C_{max}).

Для сопоставления параметров ФД используются характеристики инфузии глюкозы, которые отражают выраженность гипогликемического эффекта [18].

Вторым регистрационным КИ является сравнительное исследование иммуногенности, направленное на изучение безопасности исследуемых ЛП [13, 18].

Со стороны ЛП иммуногенность определяют характеристики молекулы белка, компоненты ЛП, профиль примесей; со стороны пациента — его индивидуальные особенности [13].

Подходы к КИ иммуногенности эволюционировали за последние годы: ранее требовалось проведение КИ длительностью 6—12 мес [20], сегодня же допускается регистрация биосимилярного ЛП инсулина без проведения сравнительного исследования иммуногенности при условии предоставления заявителем обоснования, позволяющего провести такое КИ на постмаркетинговом этапе. Должны быть соблюдены два условия: во-первых, биосимилярность оригинального и воспроизводимого продуктов убедительно доказана материалами регистрационного досье и результатами изучения параметров ФК и ФД; во-вторых, состав вспомогательных веществ и профиль примесей не должны вызывать сомнений в том, что воспроизведенный продукт подобен оригинальному [18]. Смягчение регуляторных требований объясняется прогрессивным развитием технологий — современное производство воспроизведенных ЛП оказывается более совершенным, чем ранние технологии производства оригинальных продуктов.

При обработке сведений из реестров зарегистрированных ЛП за период с 1982 г. по настоящее время были получены результаты, представленные в таблице.

По данным регистрационных реестров, среди 71 разновидности ЛП, поданных на регистрацию, только три ЛП разрабатывались по программе биосимилярных ЛП инсулина (4,2%). Из трех ЛП, разрабатываемых по программе биосимилярных ЛП, лишь один имел в своем составе ГИИЧ, однако в связи с недостатками разработки и замечаниями регуляторов данный ЛП не был рекомендован к регистрации [20]. Лишь два ЛП, разрабатываемые как биосимилярные (2,8%), были зарегистрированы. Оба ЛП — ЛП инсулина гларгин, один из которых зарегистрирован и в ЕМА (09.09.2014) и в FDA (16.12.2015), а второй — только в ЕМА в 2017 г. (04.01.2017).

Перечень оригинальных и воспроизведённых (биосимилярных) ЛП ГИИЧ и АИ, зарегистрированных на территории РФ, ЕС и США, дата обращения 28.02.2017

Вид инсулина	Всего	ЕС	США	РФ*	Особенности процедуры регистрации
Инсулин растворимый (ГИИЧ)	23	6	8	13 (10)	22 ЛП, одобренные к регистрации, разрабатывались и подавались на регистрацию как оригинальные ЛП. Один ЛП, представленный как биосимилярный, получил отказ в регистрации в связи с многочисленными замечаниями экспертов по всем разделам досье (ЕС)
Инсулин-изофан (ГИИЧ)	18	4	4	14 (10)	Все ЛП, поданные на регистрацию, были представлены как оригинальные ЛП. Досье, представляющих биосимилярный ЛП, подано не было.
Смеси, ГИИЧ	12	2	4	8	То же
Инсулин лизпро	2	2	1	1	Все ЛП инсулина лизпро являются оригинальными. В ЕС зарегистрировано 2 ЛП инсулина лизпро (Humalog и Liprolog), различающихся только торговым наименованием
Смеси, инсулин лизпро	2	0	2	1	Все ЛП, поданные на регистрацию, были представлены как оригинальные ЛП. Досье, представляющих биосимилярный ЛП, подано не было.
Инсулин аспарт	3	2	1	1	То же
Смеси, инсулин аспарт	1	1	0	1	Единственный ЛП, оригинальный. Досье, представляющих биосимилярный ЛП, подано не было.
Инсулин глулизин	1	1	1	1	Все ЛП, поданные на регистрацию, были представлены как оригинальные ЛП. Досье, представляющих биосимилярный ЛП, подано не было.
Инсулин гларгин	4	4	3	2	ЛП Лантус® зарегистрирован как оригинальный. Два ЛП Abasaglar (ЕС, США) и Lusduna (ЕС) зарегистрированы как воспроизведённые (биосимилярные). Туджео содержит молекулу инсулина гларгин, однако в преобразованной лекарственной форме
Смеси, инсулин гларгин	1	0	1	0	В FDA зарегистрирован один ЛП (Soliqua), представляющий из себя комбинированный ЛП: инсулин гларгин + лексисенатид (агонист рецепторов ГПП-1)
Инсулин детемир	1	1	1	1	Единственный ЛП, оригинальный. Досье, представляющих биосимилярный ЛП, подано не было
Инсулин деглюдек	1	1	1	1	То же
Смеси, инсулин деглюдек	2	2	2	2	Зарегистрировано два комбинированных ЛП, содержащих инсулин деглюдек: Райзодег® (Ryzodec®): инсулин деглюдек + инсулин аспарт Сультофай R (Xultophy): инсулин деглюдек + лираглутид (агонист рецепторов ГПП-1)

Примечание. *В скобках указано количество ЛП, разработчиками которых являются отечественные компании или компании, не входящие в регуляторную зоны ЕМА и FDA. Данные ЛП не заявлялись на регистрацию в ЕМА и FDA. ГПП — глюкагоноподобный пептид.



Регистрационный статус ЛП ГИИЧ и АИ в ЕС, США и РФ с 1982 по 2017 г.

Соотношение ЛП ГИИЧ и АИ по типу ЛП (оригинальный или биосимилярный) и по регистрационному статусу представлено на рисунке.

При изучении статуса КИ на указанных территориях было обнаружено, что на различных стадиях находятся КИ ЛП инсулина ГИИЧ (14)¹, лизпро (9), аспарт (1), гларгин (10). По иным запросам информации о КИ обнаружено не было. Доступными оказались результаты только трёх КИ. Все они были посвящены изучению зарегистрированного биосимилярного ЛП инсулина гларгин и более подробно рассмотрены в соответствующих публикациях.

При выборе публикаций по указанной методике в сумме по всем представленным запросам было отобрано 683 статьи, после прочтения названия — 69 статей, после прочтения абстракта — 36 статей, из которых непосредственное отношение к регистрационным КИ ЛП инсулина имеют только три статьи.

¹ В скобках указано количество соответствующих КИ.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в мире зарегистрировано только два биосимилярных ЛП инсулина гларгин. Это ЛП Abasaglar® (ЕС) и он же под названием Basaglar® в США, ЛП — Lusduna®, зарегистрированный в ЕС в январе 2017 г.

Несмотря на 12-летнее существование [21] новых подходов к регистрации биосимилярных ЛП инсулина, в ГРЛС можно обнаружить исследования терапевтической эквивалентности продуктов инсулина и, следовательно, представление их как оригинальных продуктов.

Интересно, что в ГРЛС имеются сведения о выдаче разрешения на проведение регистрационных КИ ЛП инсулина, имеющего стаж регистрации как оригинальный ЛП более 10 лет. Это объясняется тем, что для выхода на международный рынок необходимо доказательство сопоставимости параметров эффективности и безопасности нового для других стран ЛП с уже существующими у них.

Отмечено, что многие ЛП ГИИЧ и АИ зарегистрированы лишь на локальных территориях. Лидером по числу локальных продуктов является РФ (см. таблицу). Кроме того, в РФ по сравнению с ЕС и США наиболее широко представлено разнообразие компаний, желающих заниматься разработкой биосимилярных ЛП ГИИЧ и АИ.

Интересно также отметить, что если на территории ЕС и США в основном идет разработка ЛП инсулина гларгин, инсулина лизпро и воспроизведенного инсулина человека, то в РФ большее разнообразие ЛП: разрабатываются различные смеси, а также биосимилярный инсулин аспарт, не воспроизведенный ни в ЕС, ни в США.

По итогам проведенного анализа можно сделать заключение о том, что в РФ представлено больше компаний-заявителей, чем в ЕС и США. Такое разнообразие объясняется тем, что некоторые из этих компаний являются отечественными разработчиками, которые проводят разработку биосимилярных инсулинов на территории своей страны. Данное наблюдение распространяется не только на производителей уже зарегистрированных ЛП, но и на спонсоров планируемых КИ по разработке ЛП биосимилярных инсулинов. В отличие от зарубежных компаний, уверенно зарекомендовавших себя в РФ, российские заявители не были отмечены в ЕС или США. Однако, судя по просматриваемой в ГРЛС программе разработки, ведущейся по мировым стандартам, можно предполагать, что такие планы у отечественных компаний могут рано или поздно возникнуть. Тем не менее, несмотря на отмеченную тенденцию к развитию программы разработки воспроизведенных ЛП ГИИЧ и АИ в мире, анализ информации и соответственно применение накопленного коллегами опыта достаточно затруднены.

При анализе реестров КИ было отмечено, что только 6,8% из зарегистрированных в них КИ, имеющих отношение к клинической разработке биосимилярных ЛП ГИИЧ и АИ, имеют опубликованные результаты. То же самое относится к статьям в информационном ресурсе MEDLINE (Pubmed): реестрах КИ FDA и EMA результаты представлены только по исследованиям зарегистрированного на обеих указанных территориях воспроизведенного ЛП инсулина гларгин.

Таким образом, обзор безопасности воспроизведенных продуктов ЛП ГИИЧ и АИ может быть полноценно проведен только в отношении ЛП воспроизведенного

инсулина гларгин, причем только по одному из двух зарегистрированных ЛП.

В одной из приведенных публикаций рассматриваются результаты проведения сравнительного исследования параметров ФК и ФД оригинального и биосимилярного инсулинов с использованием метода 42-часового эугликемического клэмпа у 20 взрослых больных с СД 1-го типа мужского пола. Выбор больных СД 1-го типа, а не здоровых добровольцев объясняется тем, что у здоровых было бы затруднительно дифференцировать ФД активность эндо- и экзогенного инсулина [22].

Проводилось одноцентровое, рандомизированное двойное слепое перекрестное сравнительное исследование ФК и ФД параметров двух ЛП инсулина гларгин после однократного подкожного введения с применением методики клэмп-исследования. Клэмп проводился автоматизированным способом [22]. Безопасность в данном КИ контролировалась по данным физикального обследования, по результатам лабораторных анализов, оценки жизненно важных показателей, нежелательных явлений, а также по показателям ЭКГ [22].

Результаты проведенного КИ свидетельствовали о том, что, как и предполагалось, по основным характеристиками ФК и ФД инновационный и зарегистрированный ЛП оказались сопоставимы. В данном исследовании было зарегистрировано только одно нежелательное явления в виде эпизода гипогликемии у пациента, получавшего оригинальный ЛП, уже после окончания процедуры клэмпа [22].

Исследование иммуногенного потенциала воспроизведенного продукта проводилось дифференцированно у больных СД 1-го и 2-го типа (инсулин-наивных и получавших ранее инсулин гларгин) [23, 24]. Для этого компания-разработчик провела два масштабных исследования III фазы. Оба исследования проводились как проспективные параллельные рандомизированное КИ [23, 24].

Одно из исследований, ELEMENT-1, проведено с участием пациентов с СД 1-го типа, было открытым и имело общую продолжительность 52 нед, причем оценка параметров эффективности была проведена по прошествии 24 нед лечения, а оценка параметров безопасности (иммуногенности) — по прошествии еще 28 нед.

Исследование ELEMENT-2 проведено при участии пациентов с СД 2-го типа, продолжалось 24 нед, имело двойной слепой дизайн и две субпопуляции испытуемых: инсулин-наивные пациенты и пациенты, ранее получавшие терапию ЛП инсулина гларгин [24].

Несмотря на то что по данным КИ характеристики иммуногенности у обоих ЛП инсулина оказались сопоставимы, при изучении иммуногенности воспроизведенного продукта было обнаружено, что на промежуточной точке 4 нед после начала КИ количество антител у группы пациентов, получавших до включения в КИ инсулин гларгин, оказалось выше в группе биосимилярного ЛП по сравнению с оригинатором. Этот факт не оказал влияния на показатели эффективности и безопасности, а также на клинические исходы и объяснялся авторами тем, что группы оригинального и воспроизведенного продуктов при рандомизации не были стратифицированы по количеству инсулин-наивных и ранее получавших гларгин пациентов [23, 24].

Заключение

Таким образом, на основании анализа представленных данных можно заключить, что в мире накоплен до-

статочно ограниченный опыт по проведению клинической разработки воспроизведенных продуктов ГИИЧ и АИ и при дальнейшем изучении этого вопроса, как показывают приведенные данные, могут обнаруживаться как любопытные находки, так и различные подводные камни.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п. п. 2, 4—24 см. REFERENCES)

1. Всемирная организация здравоохранения. Российская Федерация: Статистические данные. Available at: <http://www.who.int/countries/rus/ru/>
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., Григорян О.Р., Есяян Р.М., Калашников В.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2015; 18(Прил. 1): 1—112.

REFERENCES

1. World Health Organization Russian Federation: WHO statistical profile. Available at: <http://www.who.int/countries/rus/en/>
2. World Health Organization World Health Organization. BO3. Global Diabetes Report. 2015. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R., Grigoryan O.R., Esayan R.M., Kalashnikov V.Yu. et al. Standards of specialized diabetes care. 7th edition. *Sakharnyy diabet*. 2015; 18(Suppl. 1): 1—112. (in Russian)
4. Sheldon B., Russell-Jones D., Wright J. Insulin analogues: an example of applied medical science. *Diabetes Obes. Metab.* 2009; 11(1): 5—19.
5. Company Ely Lilly and Humalog NDA 020563; 1997. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/97/020563a_s003_071697.pdf
6. Novo Nordisk Inc Novolog NDA 020986; 2000. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/020986Orig1s061.pdf
7. US S.A. Apidra NDA 021629. Approval Letter; 2004. Available at: www.accessdata.fda.gov
8. US S.A. Glargin NDA 021081; 2000. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM327015.pdf>
9. Novo Nordisk Inc Detemir NDA 021878; 2005. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021878s000_LevemirTOC.cfm
10. Novo Nordisk Inc Degludec NDA 203314; 2015. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/203313and203314Orig1s000TOC.cfm
11. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. European Medicines Agency; 2006. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf
12. Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins and peptides. European Medicines Agency; 2007. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf
13. Heinemann L., Hompesch M. Biosimilar insulins: how similar is similar? *J. Diabetes Sci. Technol.* 2011; 5(3):741—54.
14. Guideline on the investigation of bioequivalence. European Medicines Agency; 2010. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
15. Owens D.R., Landgraf W., Schmidt A., Bretzel R.G., Kuhlmann M.K. The emergence of biosimilar insulin preparations — A cause for concern? *Diabetes Technol. Ther.* 2012; 14(11): 989—96.
16. Heinemann L., Khatami H., McKinnon R., Home P. An Overview of Current Regulatory Requirements for Approval of Biosimilar Insulins. *Diabetes Technol. Ther.* 2015; 17(7): 1—17.
17. Linnebjerg H., Lam E., Zhang X., Seger M.E., Coutant D., Chua L. et al. Duration of action of two insulin glargine products, LY2963016 insulin glargine and Lantus insulin glargine, in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2017; 19(1): 33—9.
18. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. European Medicines Agency; 2015. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184161.pdf
19. Oxford University Press Print Publication; 2010.
20. Withdrawal Assessment Report for Insulin Human Rapid Marvel. European Medicines Agency; 2008. Available at: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2010/01/WC500067086.pdf
21. Jimenez A.G., Brake B. Biosimilars in the European Union — regulatory perspectives. European Medicines Agency. Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/Training/ASEAN_Q5C_workshop_May_2011/SESSION_IVa_Biosimilars.pdf
22. Linnebjerg H., Lam E.C., Zhang X., Seger M.E., Coutant D., Chua L., et al. Duration of action of two insulin glargine products, LY2963016 insulin glargine and Lantus insulin glargine, in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2017; 19(1): 33—9.
23. Hadjiyianni I., Dahl D., Lacaya L.B., Pollom R.K., Chang C.L., Ilag L.L. Evaluation of immunogenicity of LY2963016 insulin glargine compared with Lantus(R) insulin glargine in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2016; 18(2): 159—68.
24. Pollom R.K. Research letter. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine in patients with type 1 and type 2 diabetes previously treated with insulin glargine. *Diabetes Obes. Metab.* 2016; 18(4): 425-9.

Поступила 14.03.17
Принята к печати 28.03.17