



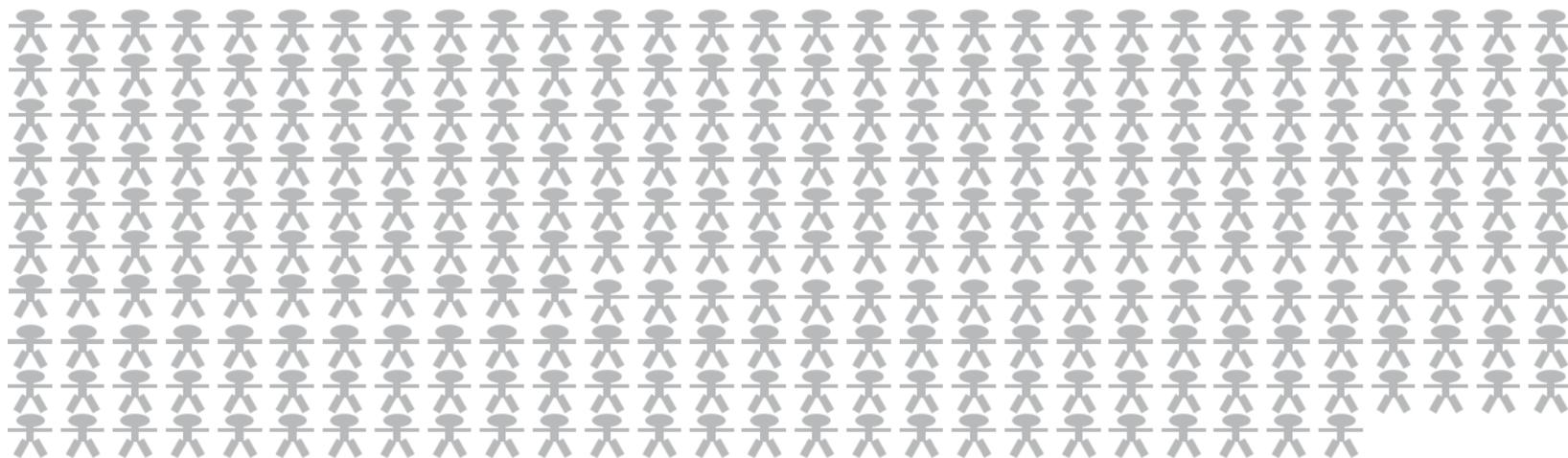
Биосимиляры аналогов инсулина. Новые возможности.

**к.м.н., зав. отд. эндокринологии №1
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Далматова А.Б.
2020**



Сегодня в мире 425 миллионов людей живут с сахарным диабетом

Количество больных неуклонно растёт



К 2040 году их количество возрастет до 630 миллионов¹

 Отражает 1, 435 миллионов людей

В эндокринологическом отделении НМИЦ им. В.А. Алмазова за 2018 год 800 пациентов

- пациенты с сахарным диабетом – 68,8%

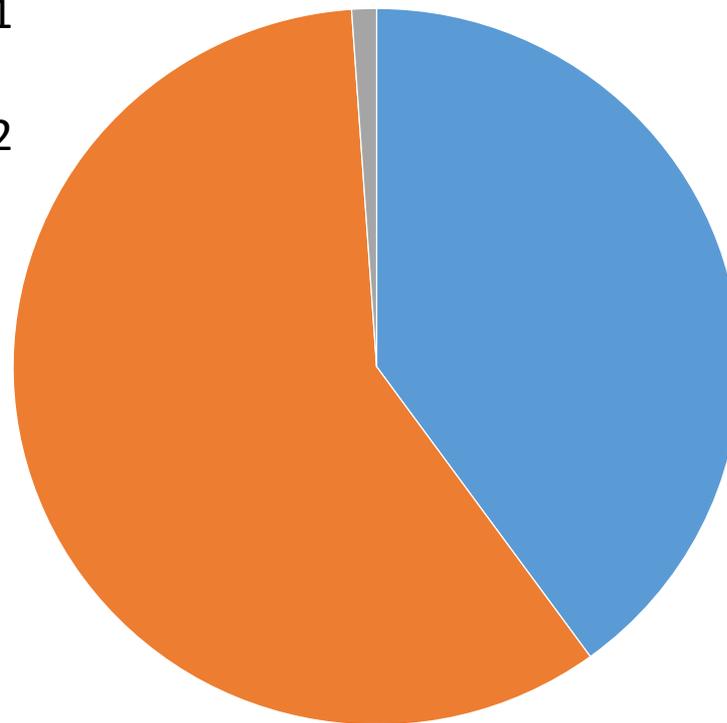
- СД тип 1 40%

- СД тип 2 58,9%

■ СД тип 1

■ СД тип 2

■ СД др



Возможные режимы инсулинотерапии при СД

- Базальный/фоновый (используются препараты средней продолжительности, длительного и сверхдлительного действия)
 - Режим многократных инъекций перед едой (используются препараты короткого и ультракороткого действия)
 - Режим многократных инъекций готовых смесей инсулина
 - Базис - болюсный режим
-

Инсулины и субстанции, зарегистрированные в РФ

Вид инсулина	МНН	ТН	Субстанция	Производитель
Ультракороткого действия (аналоги инсулина)	Инсулин лизпро	Хумалог РинЛиз Инсулин лизпро	Эли Лилли Герофарм Гань Ли (Китай)	Эли Лилли Герофарм Эндодженикс РФ
	Инсулин аспарт	НовоРапид	Ново Нордиск	Ново Нордиск
	Инсулин глулизин	Апидра	Санофи	Санофи
Короткого действия	Инсулин растворимый человеческий генно-инженерный	Актрапид НМ	Ново Нордиск	Ново Нордиск
		Хумулин регуляр	Эли Лилли	Эли Лилли
		Инсуман Рапид ГТ	Санофи	Санофи
		Ринсулин Р	Герофарм	Герофарм
		Биосулин Р	Амфастар Франсе (Франция)	Фармстандарт
Росинсулин Р	Амфастар Франсе (Франция)	Медсинтез		
Средней продолжительности действия	Инсулин – изофан человеческий генно-инженерный	Протафан НМ	Ново Нордиск	Ново Нордиск
		Хумулин НПХ	Эли Лилли	Эли Лилли
		Инсуман Базал ГТ	Санофи	Санофи
		Ринсулин НПХ	Герофарм	Герофарм
		Биосулин Н	Амфастар Франсе (Франция)	Фармстандарт
		Росинсулин С	Амфастар Франсе (Франция)	Медсинтез

Вид инсулина	МНН	ТН	Субстанция	Производитель
Длительного действия (аналоги инсулина)	Инсулин гларгин 100 ЕД/мл	Лантус РинГлар Инсулин гларгин Инсулин гларгин	Санофи Герофарм Гань Ли (Китай) Биокон (Индия)	Санофи Герофарм Эндодженикс РФ Фармстандарт
	Инсулин гларгин 300 ЕД/мл	Туджео	Санофи	Санофи
	Инсулин детемир	Левемир	Ново Нордиск	Ново Нордиск
Сверхлительного действия (аналоги инсулина)	Инсулин деглюдек	Тресиба	Ново Нордиск	Ново Нордиск
Готовая смесь Аналогов ультракороткого и средней продолжительности	Инсулин лизпро двухфазный	Хумалог Микс 25 Хумалог Микс 50 РинЛиз Микс 25	Эли Лилли Эли Лилли Герофарм	Эли Лилли Эли Лилли Герофарм
	Инсулин аспарт двухфазный	НовоМикс 30	Ново Нордиск	Ново Нордиск
Готовая смесь инсулинов короткого действия и НПХ	Инсулин двухфазный человеческий генно-инженерный	Хумулин М3 Инсуман Комб 25 ГТ Биосулин 30/70 Росинсулин М 30/70	Эли Лилли Санофи Амфастар Франсе (Франция) Амфастар Франсе (Франция)	Эли Лилли Санофи Фармстандарт Медсинтез

Биосимиляры – биологические продукты высокой степени сходства с референтным биологическим продуктом, не имеющие клинически значимых отличий в отношении **безопасности** и **эффективности**

Клинические исследования



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- **ФК/ФД исследования на здоровых добровольцах (для быстрых и ультрабыстрых инсулинов) или на пациентах с сахарным диабетом 1 типа (базальные инсулины). Золотой стандарт для ФК/ФД– гиперинсулинемический эугликемический клэмп**
- **Исследования иммуногенности биосимилярного препарата в сравнении с оригинальным (референтным) препаратом, не менее 6 месяцев**

Взаимозаменяемость инсулинов

Необходимые условия

Характеристика препаратов инсулина, применяемых при СД 1 типа

(см. приложение 2)

Для пациентов с СД 1 типа препаратами выбора являются аналоги генноинженерного инсулина человека ультракороткого (УДД 1, УУР А), длительного и сверхдлительного действия (УДД 2, УУР А).

Так как препараты инсулина и аналогов инсулина относятся к биологическим лекарственным средствам, то минимально необходимыми условиями взаимозаменяемости могут быть, но не ограничиваются ими:

1. проведенное ранее сравнительное изучение физико-химических и биологических свойств препарата;
2. проведенные ранее сравнительные исследования по оценке биосимилярности с оригинальным препаратом, включающие себя в обязательном порядке использование гиперинсулинемического эугликемического кЛЭМП-метода для оценки фармакокинетики и фармакодинамики;
3. проведенные ранее клинические исследования по оценке иммуногенности, эффективности и безопасности в сравнении с оригинальным препаратом.

ГЕРОФАРМ- производитель ВСЕХ видов инсулина



Собственное производство полного цикла (от субстанции до ГЛФ) обеспечивает полный (на всех этапах) и наивысший контроль качества инсулинов

«Полный протокол» выведения на рынок биосимиляров инсулинов ГЕРОФАРМ

• 1-й Этап

Доказательство отсутствия различий физико-химических свойств разрабатываемого инсулина и оригинального препарата
Изучение состава, физических свойств, первичной, вторичной и третичной структуры, родственных соединений и примесей

• 2-й Этап

In vitro фармакодинамические исследования
Связывание с инсулиновыми рецепторами, биологическая активность, метаболическая активность

• 3-й Этап

Клинические испытания
Изучение действия биосимиляров инсулина в организме человека

Цель клинических испытаний
Доказать эффективность и безопасность

Проводится 2 исследования:
изучение фармакологии (эффективность) и иммуногенности (безопасность)

ООО ГЕРОФАРМ является первой компанией в Российской Федерации, проводящей клэмп-исследования с целью регистрации лекарственных препаратов

Исследования были проведены в одних из наиболее опытных клинических центрах РФ, под руководством высококвалифицированных главных исследователей:

- ФГБУ «НМИЦЭ» МЗ РФ, Москва, GI д.м.н., Майоров А.Ю. 
- ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, GI д.м.н., Каронова Т.Л. 
- ООО «БиоЭк», Санкт-Петербург, GI к.м.н., Федотов И.А.

Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance

RA DeFronzo, JD Tobin, R Andres

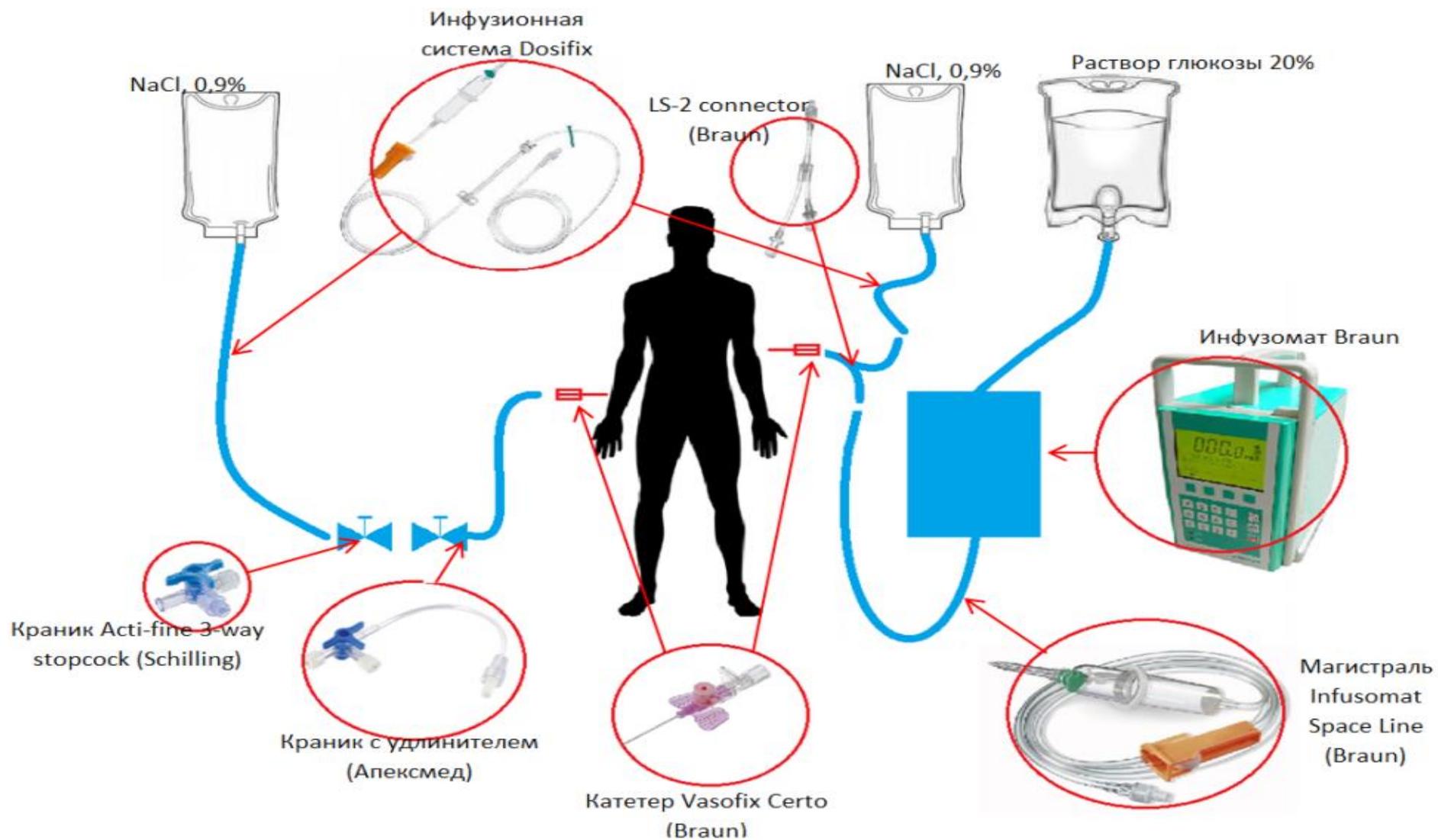
American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology Published 1 September 1979 Vol. 237 no. 3, G214-G223 DOI:

Abstract

Methods for the quantification of beta-cell sensitivity to glucose (hyperglycemic clamp technique) and of tissue sensitivity to insulin (euglycemic insulin clamp technique) are described.

Hyperglycemic clamp technique. The plasma glucose concentration is acutely raised to 125 mg/dl above basal levels by a priming infusion of glucose. The desired hyperglycemic plateau is subsequently maintained by adjustment of a variable glucose infusion, based on the negative feedback principle. Because the plasma glucose concentration is held constant, the glucose infusion rate is an index of glucose metabolism. Under these conditions of constant hyperglycemia, the plasma insulin response is biphasic with an early burst of insulin release during the first 6 min followed by a gradually progressive increase in plasma insulin concentration. **Euglycemic insulin clamp technique.** The plasma insulin concentration is acutely raised and maintained at approximately 100 μ U/ml by a prime-continuous infusion of insulin. The plasma glucose concentration is held constant at basal levels by a variable glucose infusion using the negative feedback principle. Under these steady-state conditions of euglycemia, the glucose infusion rate equals glucose uptake by all the tissues in the body and is therefore a measure of tissue sensitivity to exogenous insulin.

Эугликемический клэмп



Участие НМИЦ им В.А. Алмазова в клэмп - исследованиях компании ГЕРОФАРМ

- **Humalog PILOT - 1 доброволец – 2 клэмпа (2016 г)**
- **Humulin Regular PILOT - 3 добровольца – 6 клэмпов (2016 г)**
- **Glargin PILOT - 4 больных СД 1 типа – 8 клэмпов (2017 г)**
- **RIN30-70 - 10 добровольцев – 20 клэмпов (2017 г)**
- **Glargin-CL - 27 больных СД 1 типа – 54 клэмпа
(с 24.10.17 – 31.01.2018)**
- **ASPART-CL – 17 добровольцев 34 клэмпа (2018)**
- **ASPART-25 - 17 добровольцев 34 клэмпа (2019)**



**КЛЭМП
16-17.11.2017**

Схема протокола GLARGIN (период клэмпа)

8.00-12.00 (13.00)

вводный период

- забор крови для определения глюкозы каждые 5 минут
- титрация инсулина или глюкозы для достижения целевого значения гликемии

12.00 (13.00) – 12.00 (13.00)

период клэмпа

- забор крови для определения глюкозы, ФК и ФД каждые 5 минут первые 3 часа каждые 10 минут с 3 до 10 часа каждые 15 минут с 10 до 24 часа
- титрация глюкозы для поддержания целевого значения гликемии 90-110 нг/дл (5,0 – 6,1 мМоль/л)

с 12.00 (13.00) до 17.00

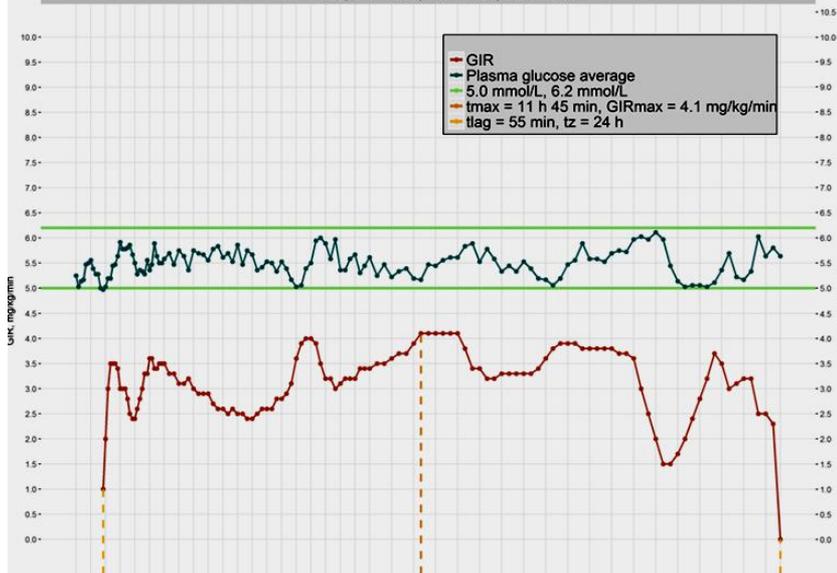
период выведения

- забор ан. крови, мочи на безопасность
- выписка

подготовка и госпитализация следующих добровольцев

Period 1

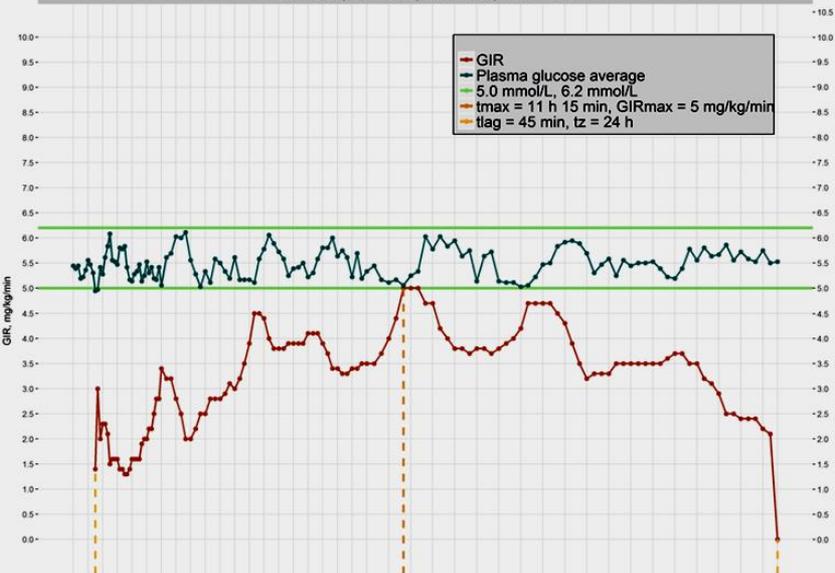
AUC₀₁₂ = 35.06, AUC₀₂₄ = 73.58, Weight = 73.9,
diff = 0.23, CV = 4.89, min = 4.97, max = 6.11



GLARGIN_CL_0225_26.10.2017

Period 2

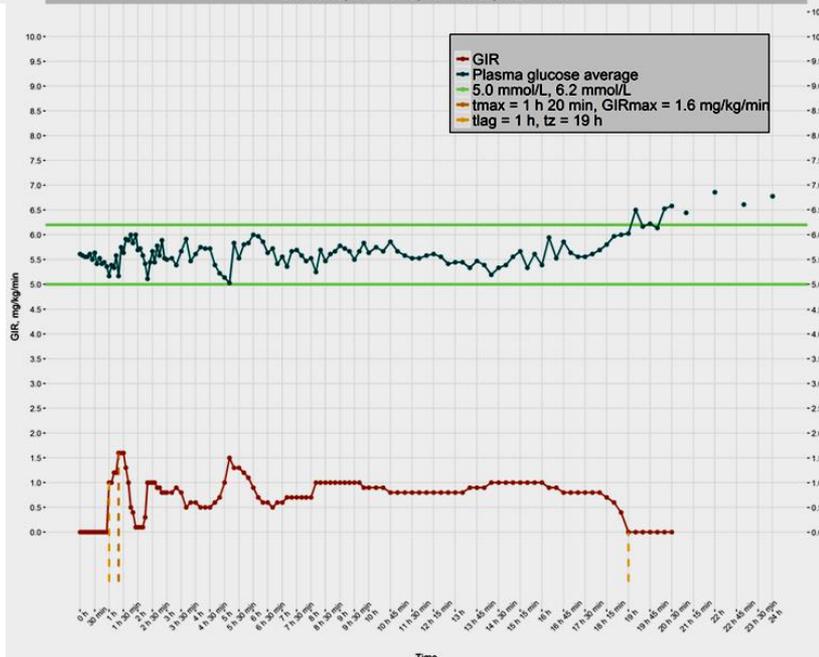
AUC₀₁₂ = 36.74, AUC₀₂₄ = 79.25, Weight = 73.9,
diff = 0.25, CV = 5.13, min = 4.94, max = 6.11



GLARGIN_CL_0225_09.11.2017

Period 1

AUC₀₁₂ = 9.21, AUC₀₂₄ = 15.06, Weight = 102.5,
diff = 0.16, CV = 3.73, min = 5.03, max = 6.00



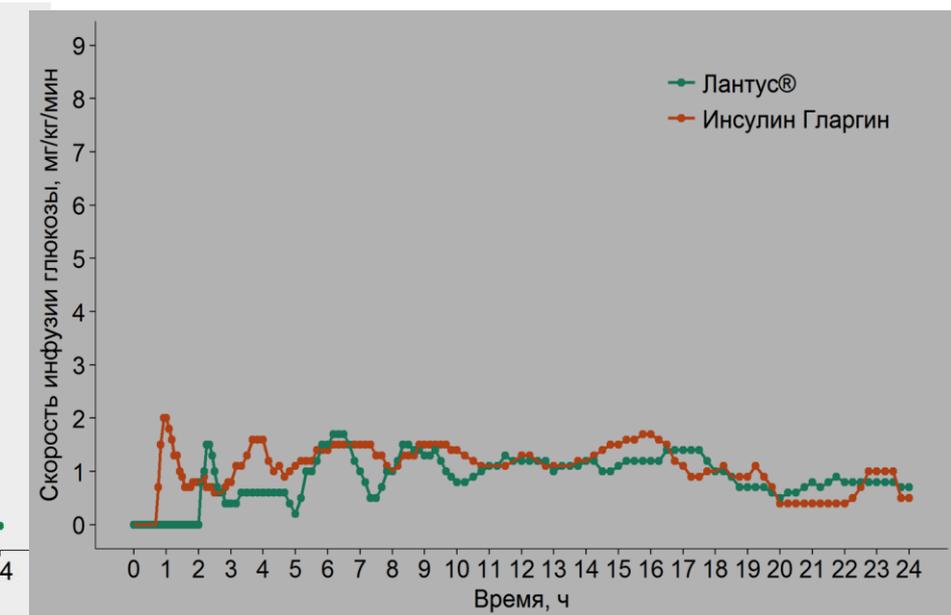
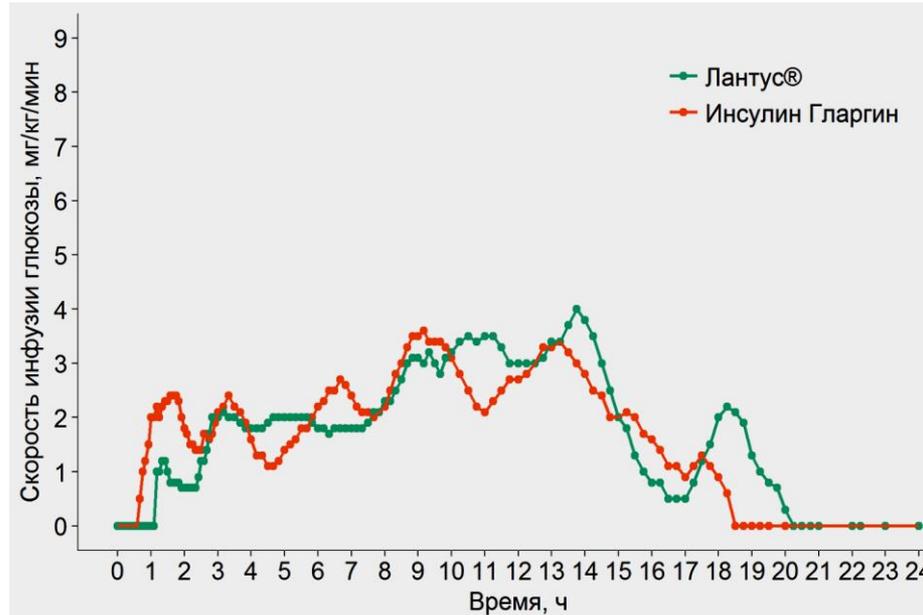
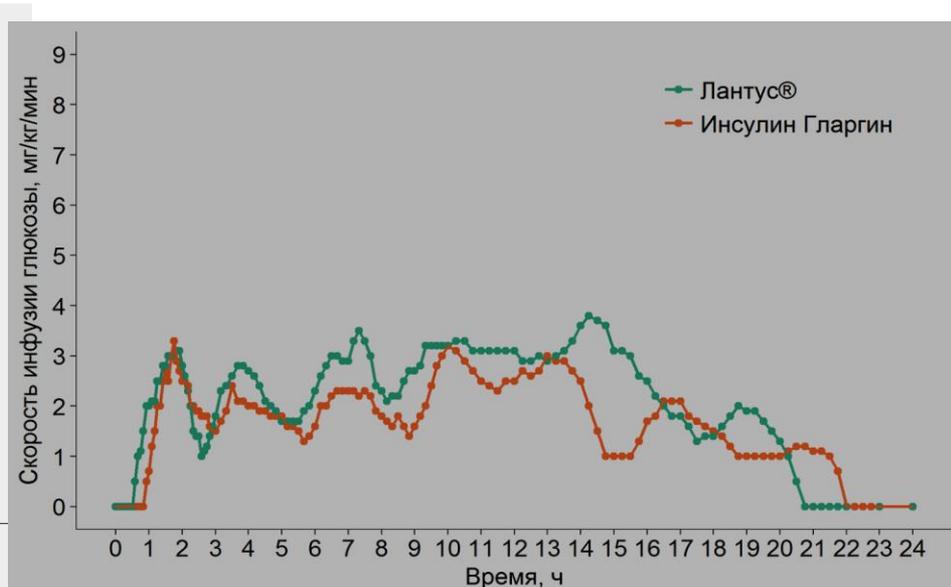
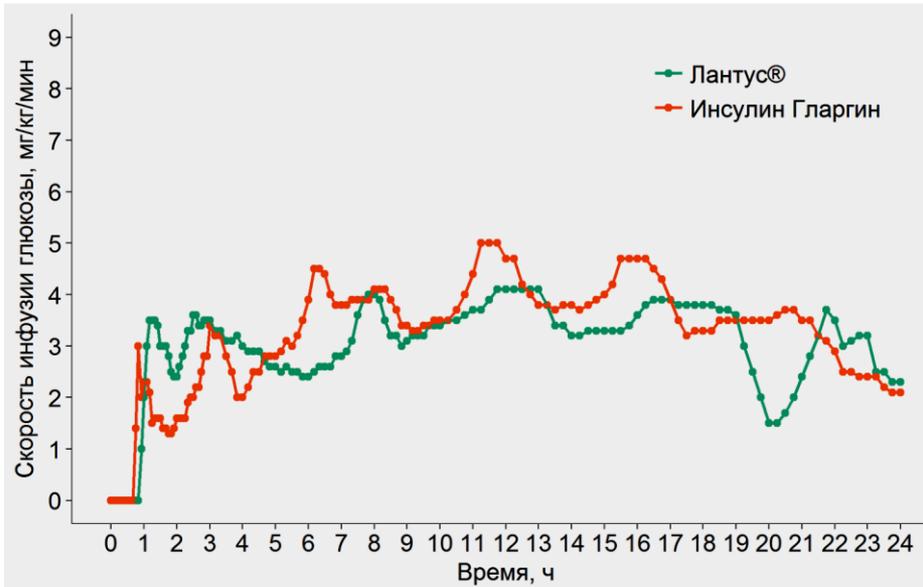
GLARGIN_CL_0225_26.10.2017

Period 2

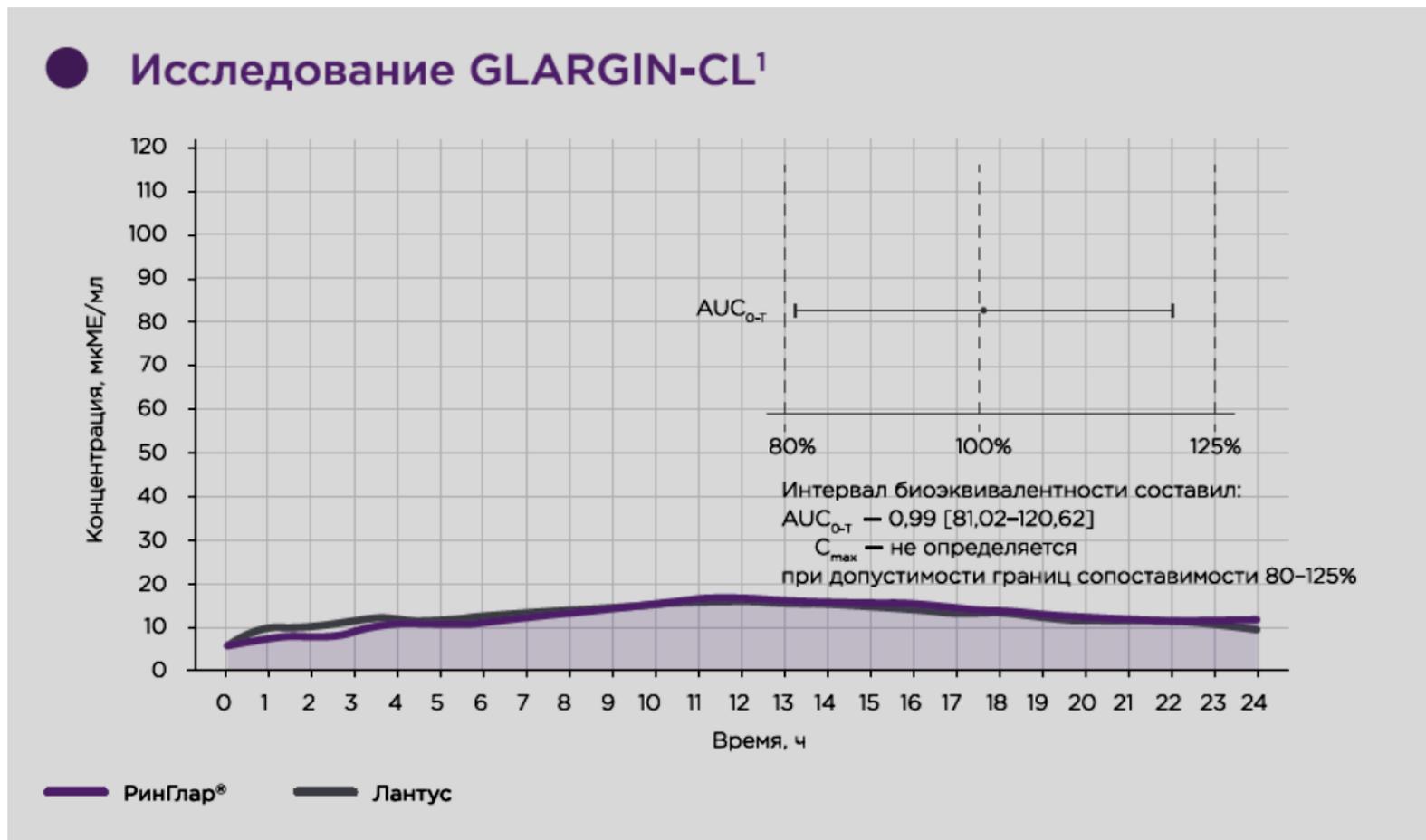
AUC₀₁₂ = 5.29, AUC₀₂₄ = 8.38, Weight = 102.3,
diff = 0.23, CV = 5.00, min = 4.75, max = 6.11



GLARGIN_CL_0225_09.11.2017



РинГлар может быть признан биоэквивалентным/биосимильным препаратом Лантус®



1. GLARGIN-CL. Двойное слепое, рандомизированное, сравнительное, перекрестное исследование фармакокинетики и фармакодинамики препаратов Инсулин Гларгин, раствор для подкожного введения, 100 МЕ/мл (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и Лантус®, раствор для подкожного введения, 100 МЕ/мл («Санofi-Авентис Дойчланд ГмБХ», Германия) с использованием метода эугликемического гиперинсулинемического клэмпа на пациентах с сахарным диабетом 1 типа

РинЛиз может быть признан биоэквивалентным/биосимильным препаратом Хумалог®

● Исследование LISPRO-CL¹



1. LISPRO-CL. Двойное слепое, рандомизированное, сравнительное, перекрестное исследование фармакокинетики и фармакодинамики препаратов Инсулин Лизпро, раствор для внутривенного и подкожного введения, 100 МЕ/мл (ОАО «ГЕРОФАРМ-Био», Россия) и Хумалог®, раствор для внутривенного и подкожного введения, 100 МЕ/мл («Лилли Франс», Франция) с использованием метода эугликемического гиперинсулинемического клэмпа на здоровых добровольцах»

МНН/ТН	Производитель	Клэмп	Иммуногенность
Инсулин лизпро			
Хумалог	Эли Лилли	Оригинатор	
Инсулин лизпро	Эндодженикс РФ/ Гань Ли Китай	нет	да
РинЛиз	Герофарм	да, здоровые добровольцы	да
Инсулин гларгин			
Лантус	Санофи	Оригинатор	
Базаглар	Эли Лилли	да	да
Гларитус*	Вокхард Индия	нет	да
Инсулин гларгин	Профитмед/Фармстандарт РФ/Биокон Индия	нет	нет
Инсулин гларгин	Эндодженикс РФ/ Гань Ли Китай	нет	да
Росинсулин гларгин*	Медсинтез	да, здоровые добровольцы (?)	нет
Инсулин гларгин*	Р-Фарм/ИБХ РАН РФ	да, здоровые добровольцы (?)	нет
РинГлар	Герофарм	да, больные с СД1	да
Инсулин лизпро двухфазный			
Хумалог Микс 25, 50	Эли Лилли	Оригинатор	
РинЛиз микс 25	Герофарм	да, здоровые добровольцы	да

*Не зарегистрированы на момент составления таблицы

RIN30-70-CL_20233_14.09.2017

Period 1

AUC_012 = 36.942, AUC_026 = 46.117, Weight = 69



RIN30-70-CL_20226_07.09.2017

Period 1

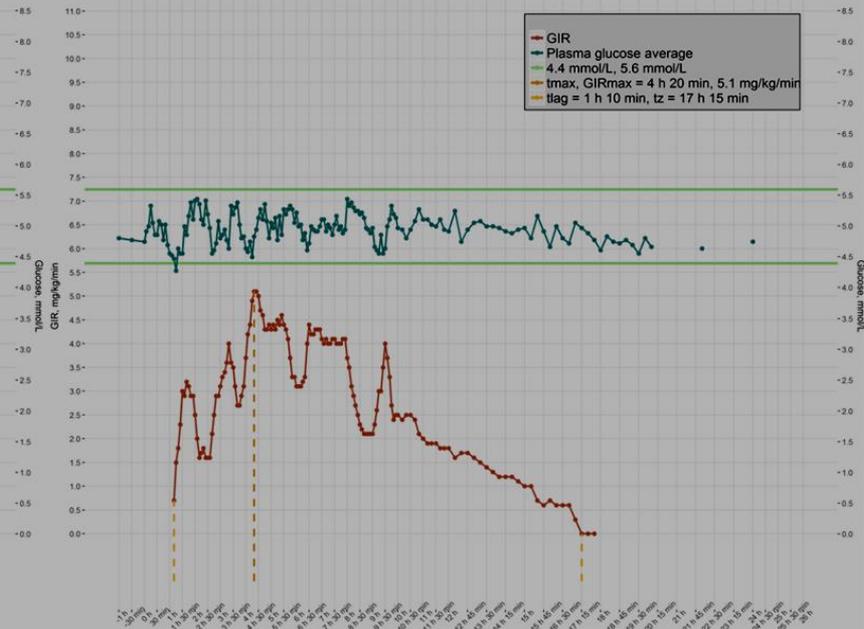
AUC_012 = 26.2655, AUC_026 = 30.828, Weight = 82



RIN30-70-CL_20233_26.09.2017

Period 2

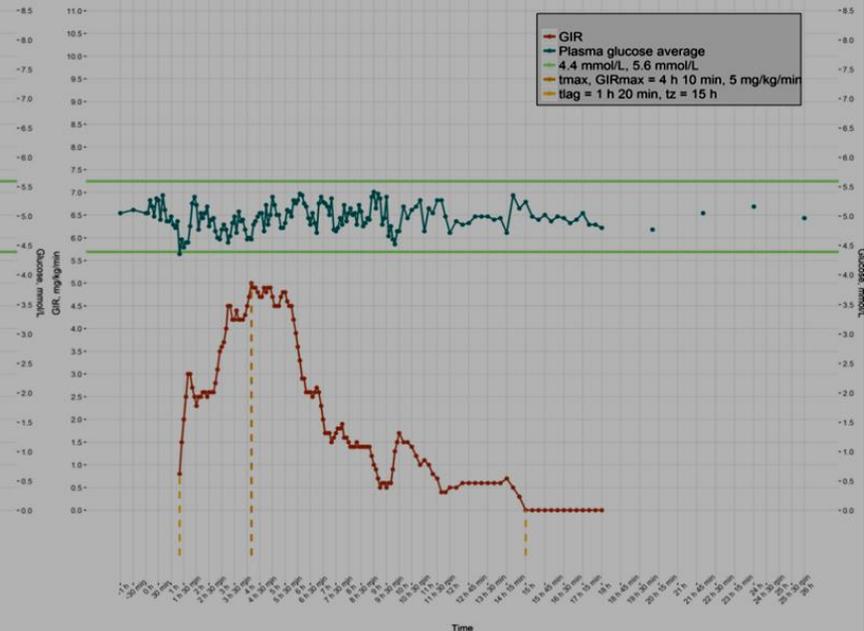
AUC_012 = 33.7025, AUC_026 = 39.3275, Weight = 67.5



RIN30-70-CL_20226_19.09.2017

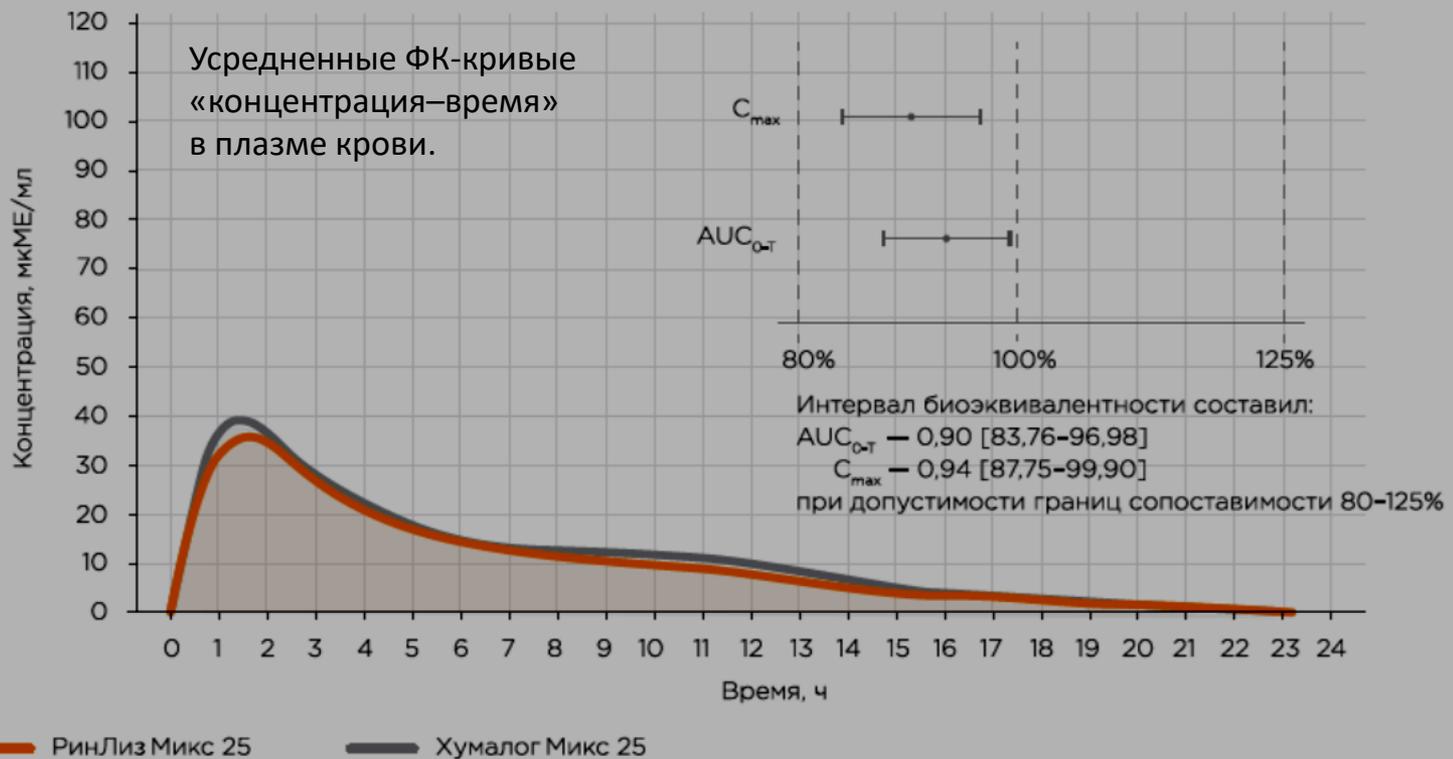
Period 2

AUC_012 = 26.4235, AUC_026 = 28.036, Weight = 81.7



РинЛиз Микс 25 может быть признан биоэквивалентным/биосимильным препаратом Хумалог® Микс 25

● Исследование LISPRO 25-CL¹



1. LISPRO 25-CL «Двойное слепое, рандомизированное, сравнительное, перекрестное исследование фармакокинетики препаратов Инсулин Лизпро двухфазный 25, суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл (ОАО «Герофарм-Био», Россия) и Хумалог® Микс 25, суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл («Лилли Франс», Франция) с использованием метода эуликемического гиперинсулинемического клэмпа на здоровых добровольцах»

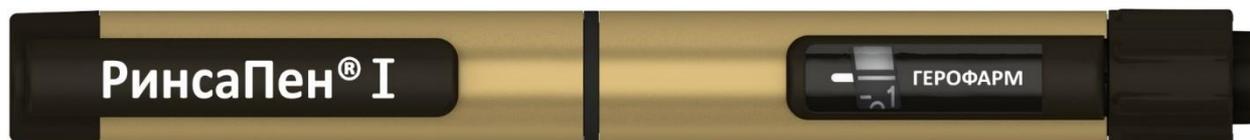
Аналоги ГЕРОФАРМ

Лек-форма	Фармако-динамика	Вид по секреторной функции	Форма выпуска	Хранение новый/ вскрытый	Срок годности/ конкурент
РинЛиз. Инсулин лизпро					
Раствор для внутривенного и подкожного введения	Начало действия через 15 мин, длительность действия - до 2-5 час	Прандиальный	Картриджи, РинАстра 2	от 2 до 8 °С/ не выше 30°С не более 28 дней	РинЛиз 2г Хумалог 3г, Эндодженикс 2г
РинЛиз Микс 25. Инсулин лизпро двухфазный					
Суспензия для подкожного введения	Начало действия через 15 мин, длительность действия - 15 час		Картриджи, РинАстра 2	от 2 до 8°С/ не выше 30°С не более 28 дней	РинЛиз Микс 25 3г Хумалог Микс 25 3г
РинГлар. Инсулин гларгин					
Раствор для подкожного введения	Начало действия через 1 час, длительность действия - 24 часа, макс 29 час	Базальный	Картриджи, РинАстра 2	от 2 до 8°С/ не выше 30°С не более 4 нед	Ринглар 3г Лантус 3г, Туджео 2,5г, Ф-стандарт 2г, Эндодженикс 2г

Аналоги. Применение у детей

- РинГлар (гларгин 100 Ед). Сахарный диабет, требующий инсулинотерапии, у взрослых, подростков и детей в возрасте от 2 лет и старше
Важно! Туджео (гларгин 300 Ед) противопоказан у детей до 12-ти лет
- РинЛиз (лизпро 100 МЕ) Сахарный диабет у взрослых и детей, требующий проведения инсулинотерапии для поддержания нормального уровня глюкозы в крови
Важно! Хумалог 200 МЕ (лизпро 200 МЕ) противопоказан у детей
- РинЛиз Микс 25. Сахарный диабет, требующий проведения инсулинотерапии для поддержания нормальной концентрации глюкозы в крови
Введение двухфазного инсулина лизпро детям до 12 лет следует рассматривать только в случае ожидаемой пользы в сравнении с обычным инсулином

Брендовые многоразовые ручки



РинсаPen I (Ипсомед, Швейцария)

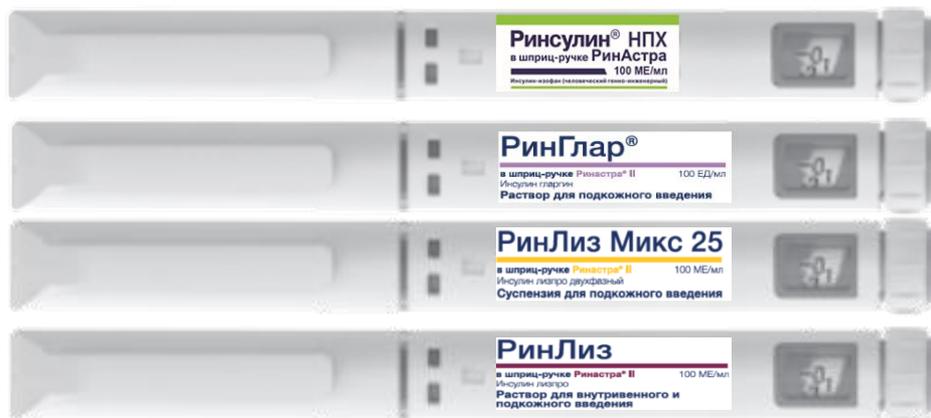


РинсаPen II (Ипсомед, Швейцария)

Брендовые мультидозовые одноразовые шприц-ручки для многократных инъекций



РинАстра («Бектон, Дикинсон и Ко.», США)



РинАстра II (Ипсомед, Швейцария)

Картриджи Ринсулин совместимы с многоразовыми шприц-ручками



ХумаПен Эрго II (Эли Лилли)



ХумаПен Люксура (Эли Лилли)



Хумапен Саввио (Эли Лилли)



РинсаПен® I (Ипсомед, Швейцария)



РинсаПен® II (Ипсомед, Швейцария)



БиоматикПен (Фамстандарт)



ОптиПен Про I (Санофи)

Картриджи РинЛиз, РинЛиз Микс 25, РинГлар совместимы с многократными шприц-ручками



Хумапен Саввио (Эли Лилли)



РинсаПен® I (Ипсомед, Швейцария)



РинсаПен® II (Ипсомед, Швейцария)

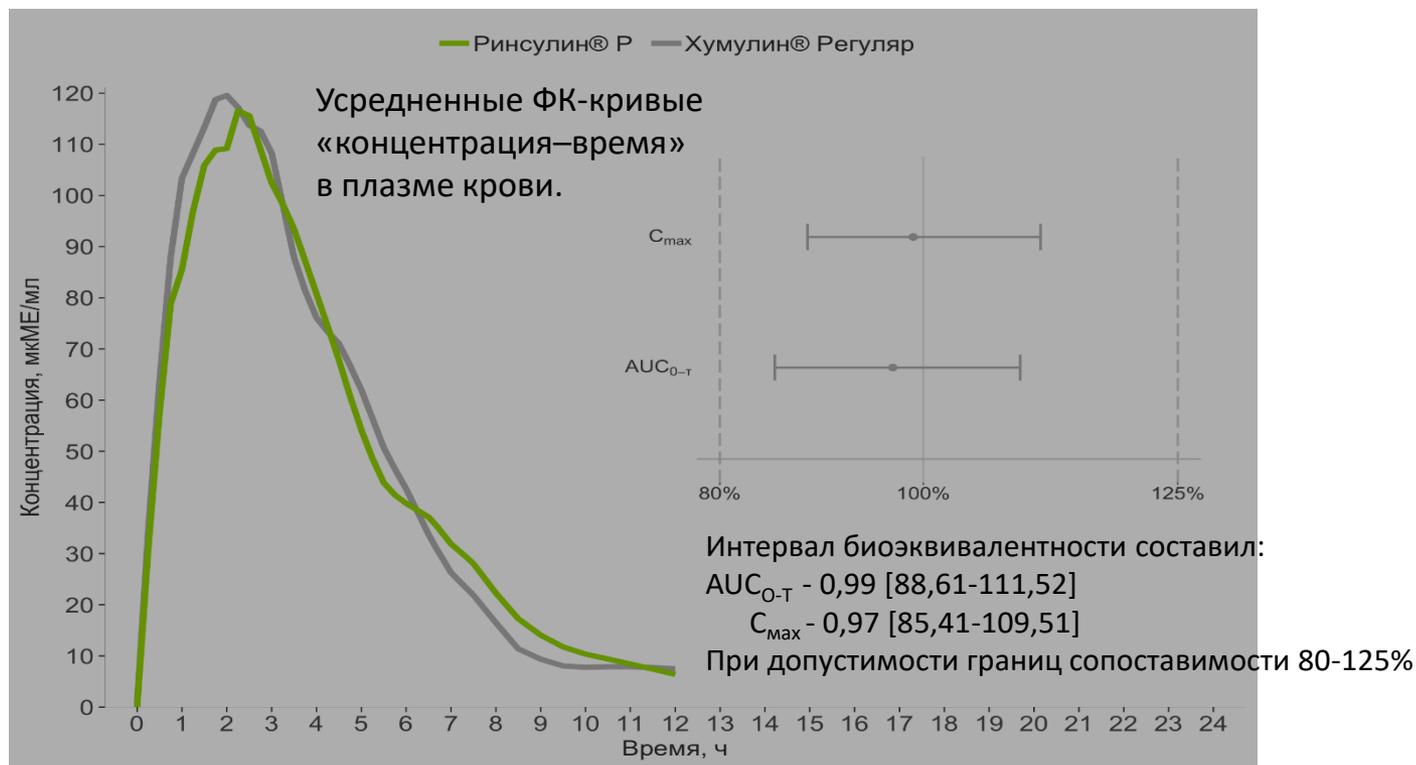
Инсулины ГЕРОФАРМ единственные в РФ,
открыто доказавшие биосимилярность
референтным препаратам, отвечающие
требованиям взаимозаменяемости¹

Благодарю за внимание!



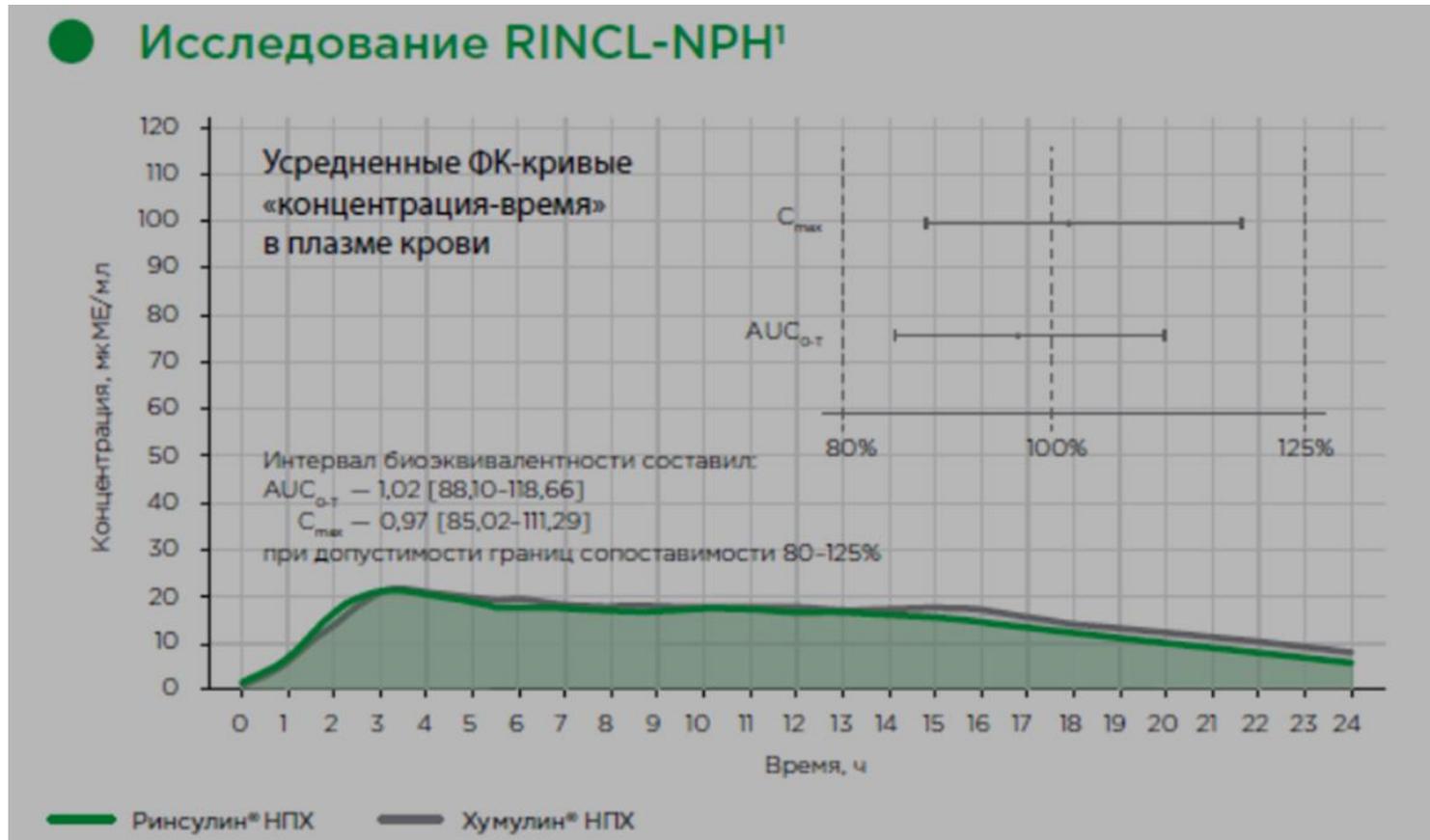
Ринсулин® Р может быть признан биоэквивалентным/биосимильным препаратом Хумулин® Регуляр

● Исследование RINCL-R¹



1. RINCL-R. Двойное слепое, рандомизированное, сравнительное, перекрестное исследование фармакокинетики и фармакодинамики препаратов Ринсулин® Р, раствор для инъекций, 100 МЕ/мл (ОАО «ГЕРОФАРМ-Био», Россия) и Хумулин® Регуляр, раствор для инъекций, 100 МЕ/мл («Лилли Франс», Франция) с использованием метода эуликемического гиперинсулинемического клэмпа на здоровых добровольцах

Ринсулин® НПХ может быть признан биоэквивалентным/биосимильным препаратом Хумулин® НПХ

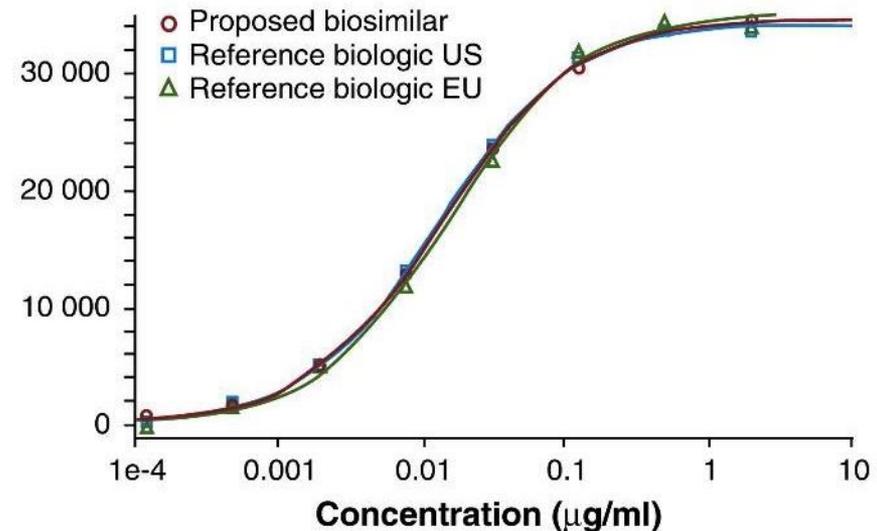


1. RINCL-NPH. Двойное слепое, рандомизированное, сравнительное, перекрестное исследование фармакокинетики препаратов Ринсулин® НПХ, суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл (ОАО «ГЕРОФАРМ-Био», Россия) и Хумулин® НПХ, суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл («Лилли Франс», Франция) с использованием метода зугликемического гиперинсулинемического оклэмпма на здоровых добровольцах

Клинические исследования биосимиляров

Биосимиляры – биологические продукты высокой степени сходства с референтным биологическим продуктом, не имеющие клинически значимых отличий в отношении **безопасности** и **эффективности**

Требуются КИ – **терапевтической эквивалентности** и **безопасности** (отсутствия иммуногенности)



Клинические исследования

- Безопасность
- РК/PD
- Эффективность
- Иммуногенность



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Режимы инсулинотерапии СД1

Обычно применяется интенсифицированная (синоним - базис-болюсная) инсулинотерапия в режиме многократных инъекций или постоянной подкожной инфузии (помпа) с разделением инсулина на:

- **Базальный/фоновый** (используются препараты средней продолжительности, длительного и сверхдлительного действия, при помповой инсулинотерапии - препараты ультракороткого действия)
- **Прандиальный/пищевой** (используются препараты короткого и ультракороткого действия)

Важно! Ограничений в дозе инсулина не существует

Расчет дозы инсулина 0,5 - 1,0 МЕ/кг веса

Показания к инсулинотерапии при СД 2

- При уровне HbA1c, превышающем индивидуальный целевой уровень более чем на 2.5% (HbA1c > 9 %), и наличии выраженной клинической симптоматики метаболической декомпенсации
 - При отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на фоне лечения оптимальными дозами других сахароснижающих препаратов или их комбинаций через 6 месяцев лечения
 - При необходимости оперативного вмешательства
-

Базис - болюсный режим



Завтрак



Обед



Ужин



Или



Режим многократных инъекций готовых смесей инсулина



Завтрак



Обед



Ужин



Или



Режим многократных инъекций перед едой



Завтрак



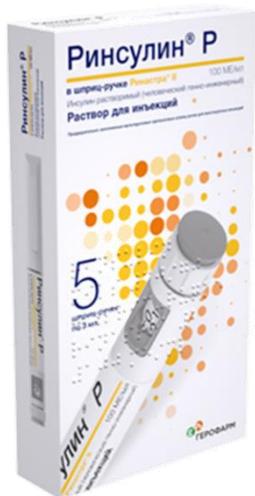
Обед



Ужин



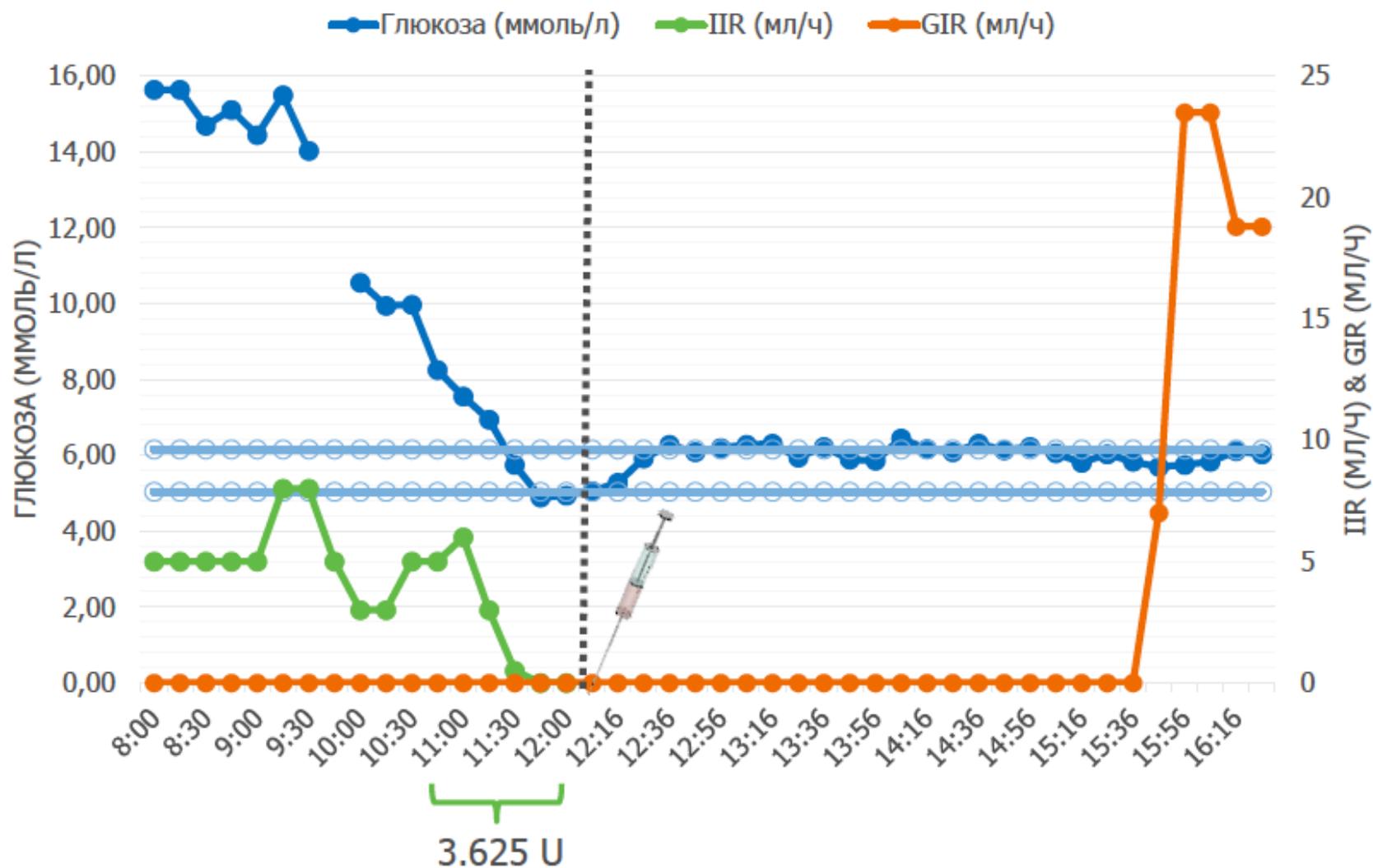
Или



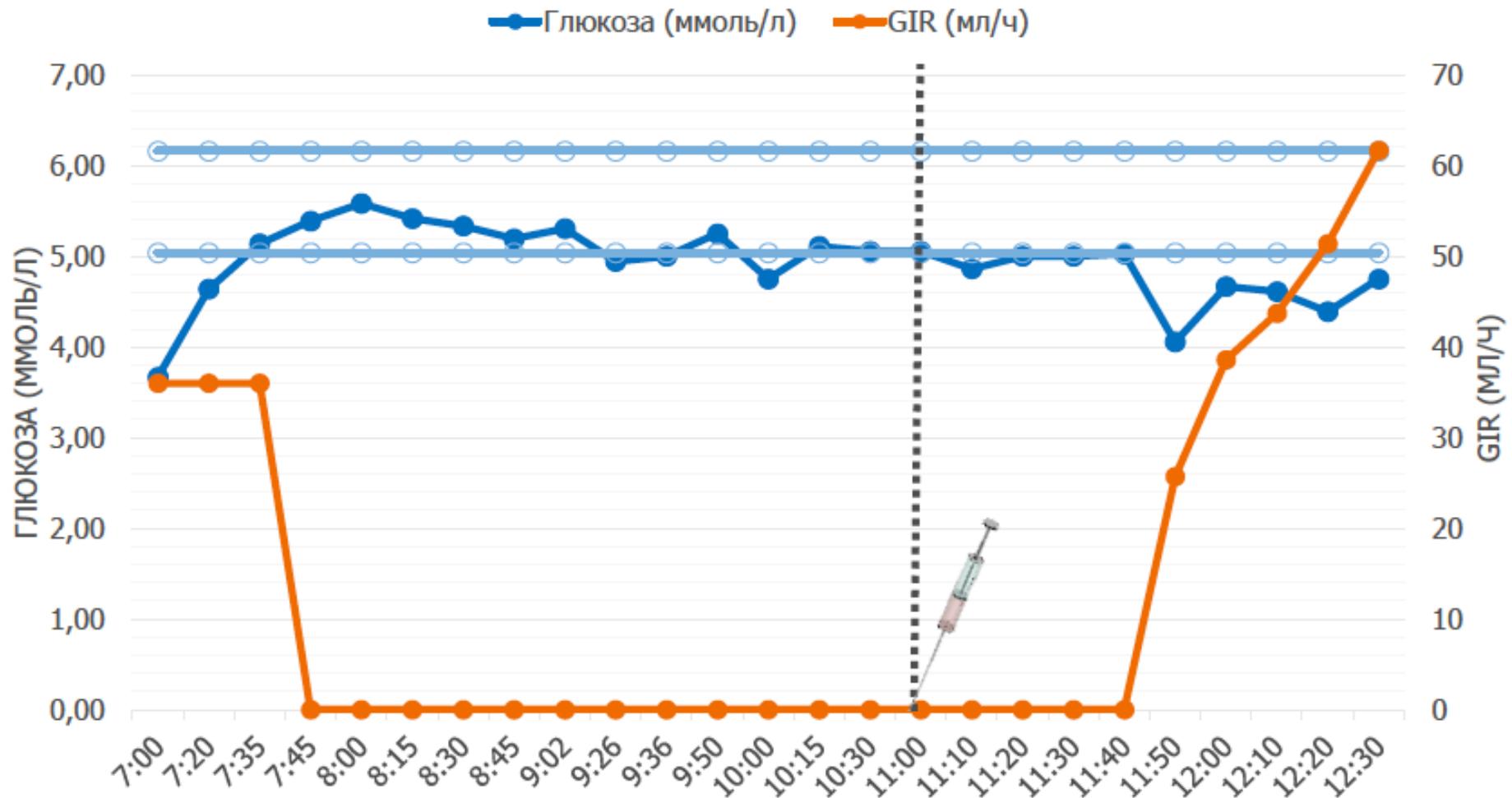
Показания для интенсификации инсулинотерапии при СД 2 типа

- Отсутствие достижения индивидуальных целей терапии на предшествующем режиме инсулинотерапии в течение 3-6 мес
 - Дальнейшее титрование дозы в одной инъекции ограничено из-за большой однократной дозы (увеличение риска развития гипогликемии)
 - Режим питания предполагает необходимость интенсификации инсулинотерапии
-

Пример 1: Титрация внутривенного инсулина (IIR)

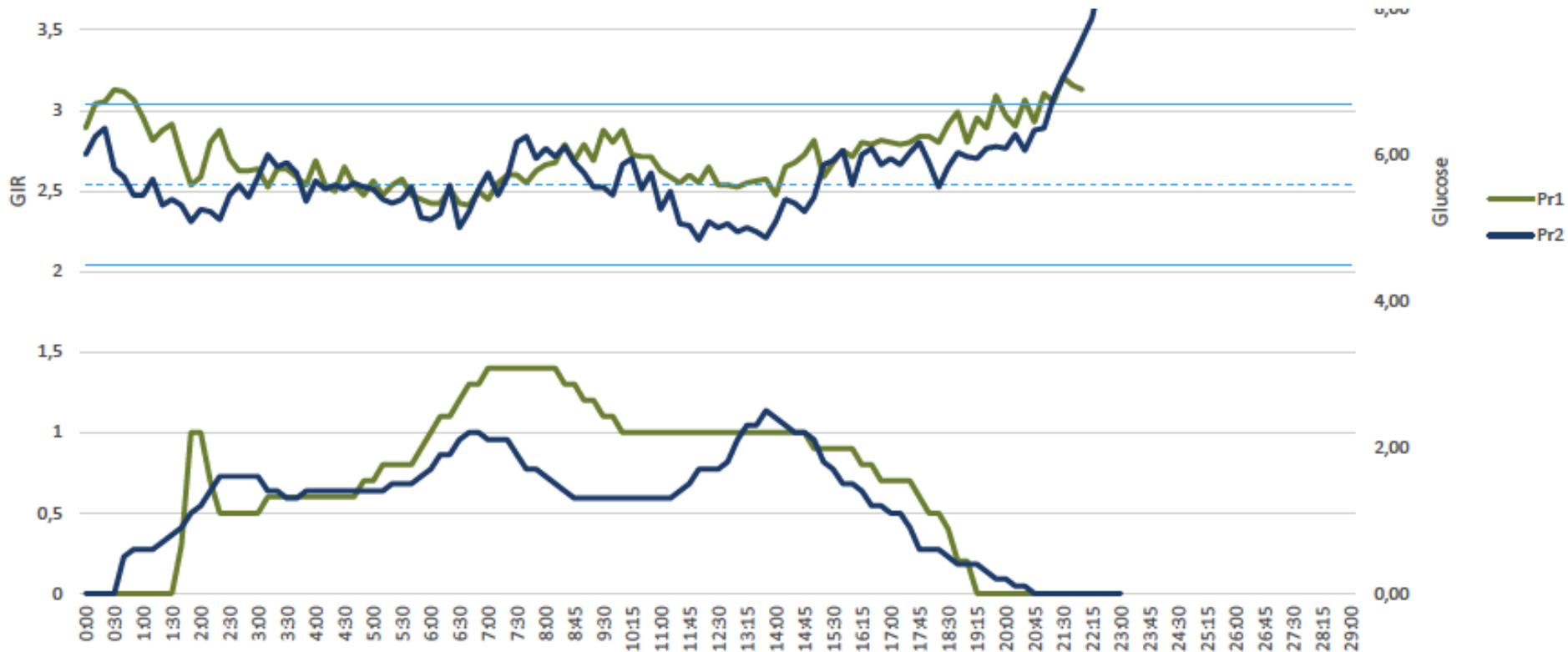


Пример 2: Титрация внутривенной глюкозы (GIR)



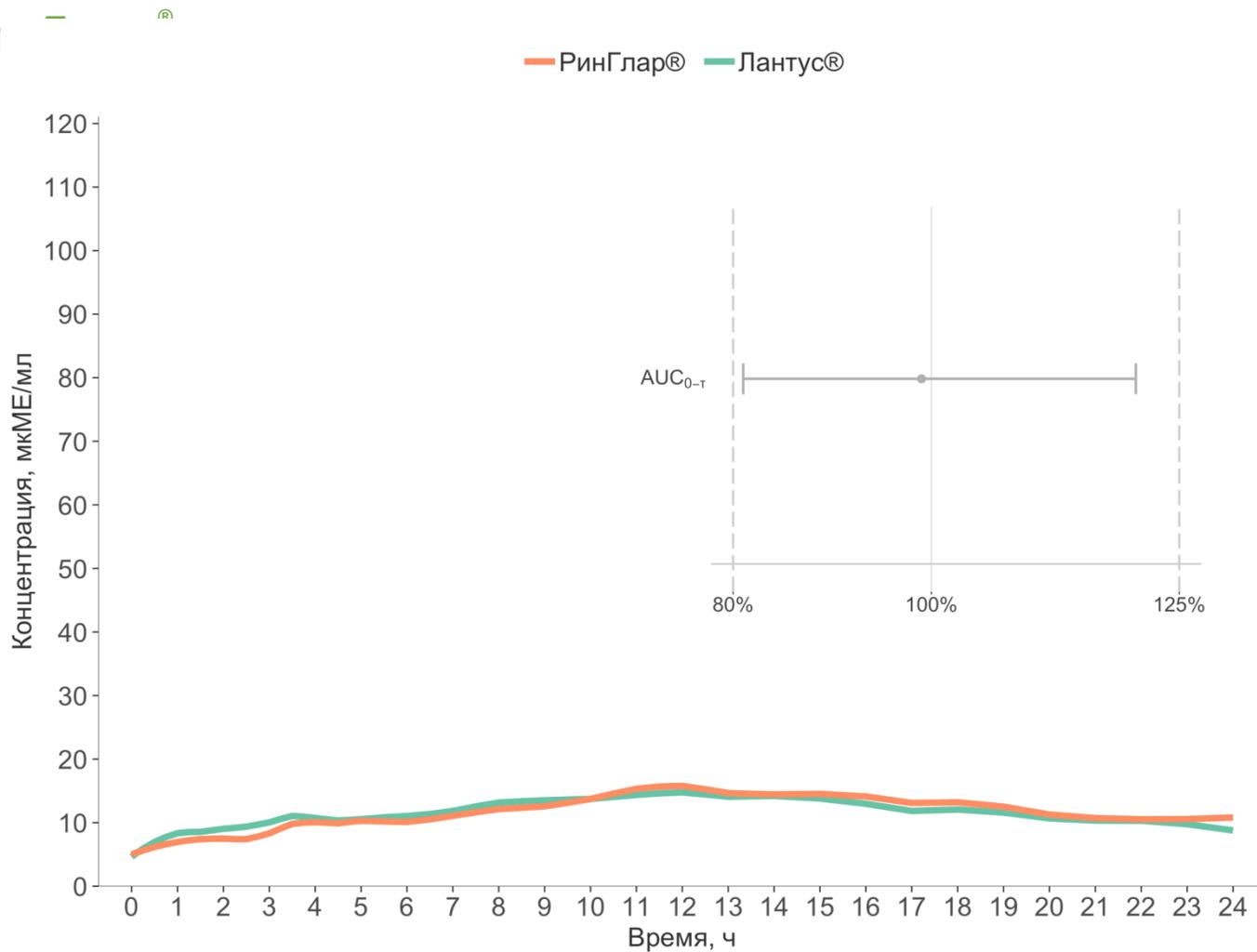
Протокол GLARGIN PILOT

- 4 пациента с СД 1 типа мужского пола
- 2 периода клэмпов (Glargin-Glargin) с интервалом 1-2 недели
- длительность клэмп с вводным периодом до 28 часов



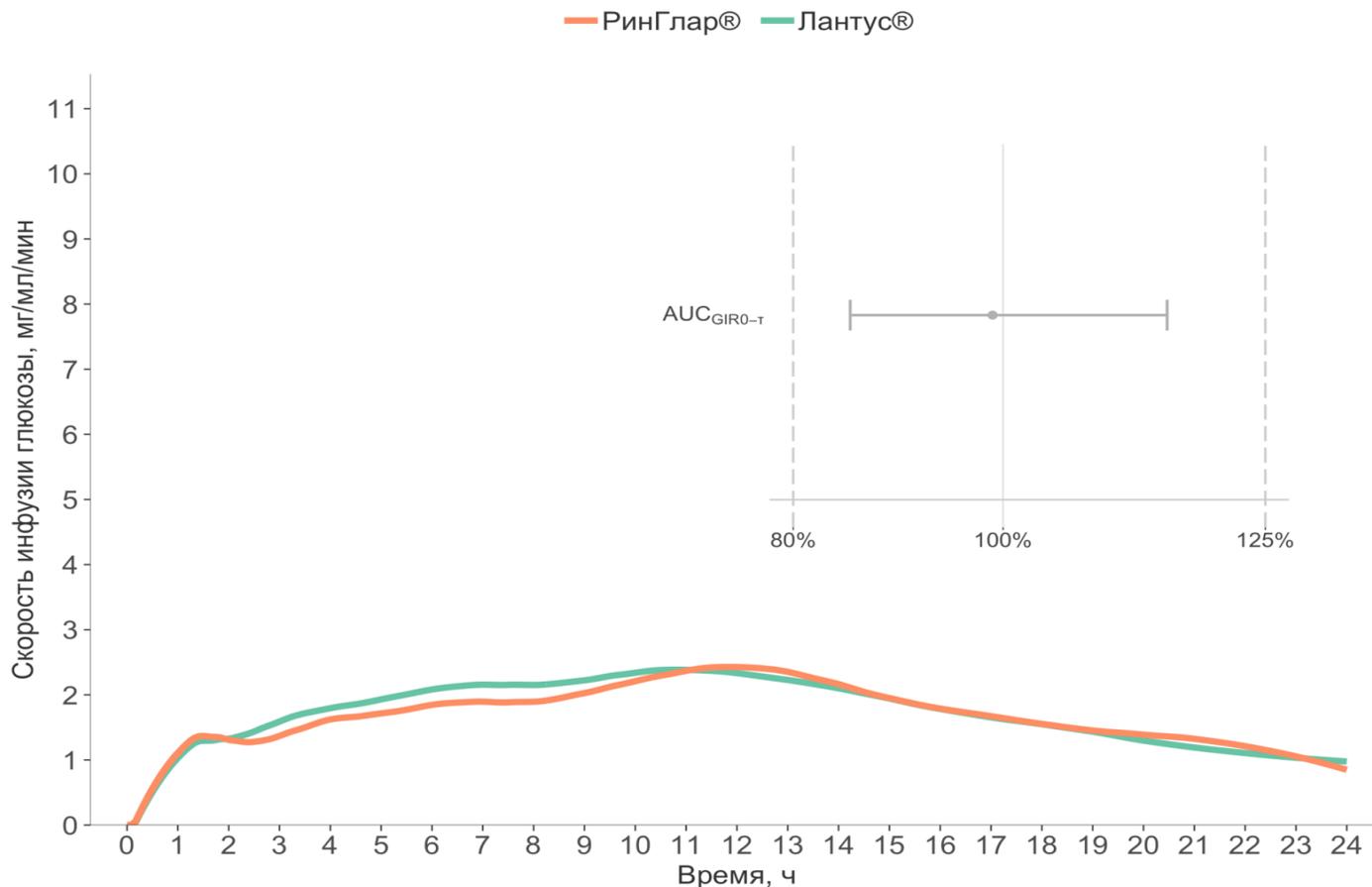
Сопоставимость ФК профилей

P_i



Эквивалентность на основании ФК данных доказана

Сопоставимость ФД профилей РинГлар®



Эквивалентность на основании ФД данных доказана