



# Клинические исследования биосимиляров инсулина

**Игорь Макаренко**

К.М.Н.

Медицинский научный советник  
ГК ГЕРОФАРМ

# Разработка биосимиляров инсулинов



26 February 2015  
EMA/CHMP/BMWP/32775/2005\_Rev. 1  
Committee for Medicinal products for Human  
Use (CHMP)

Guideline on non-clinical and clinical  
development of similar biological medicinal  
products containing recombinant human  
insulin and insulin analogues



Разработка биоаналогичных (биоподобных)  
лекарственных препаратов, содержащих в  
качестве фармацевтической субстанции  
генно-инженерный инсулин человека или  
аналоги инсулина человека

Руководство по экспертизе лекарственных  
средств  
Том IV. – М.: ПОЛИГРАФ-ПЛЮС, 2014 – 172 с.



«Доклиническая и клиническая разработка  
биоаналогичных (биоподобных)  
лекарственных препаратов, содержащих  
рекомбинантный инсулин и аналоги  
инсулина»

«Правила проведения исследований  
биологических лекарственных средств  
Евразийского экономического союза»

# Изучение биоаналогов инсулинов

## Физико-Химические свойства

- Состав
- Физические свойства
- Структура (I, II, III)
- Родственные соединения и примеси, производственные примеси
- N- и C- концевые последовательности, свободные SH-группы и дисульфидные мостики
- Пост-трансляционные модификации (гликозилирование, окисление, дезаминирование, укорочение)
- Углеродная структура и т.д.

## In vitro фармакодинамические исследования

- Связывание с инсулиновыми рецепторами (в т.ч. кинетика включения-выключения)
- Биологическая активность
  - Аутофосфорилирование рецептора
  - Метаболическая активность
    - Образование гликогена
    - Липогенез
    - Ингибирование стимулированного липолиза
    - Транспорт глюкозы

## Клинические испытания

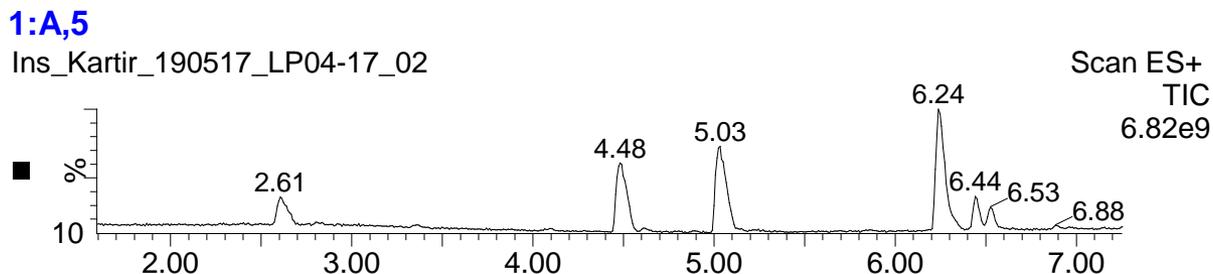
- Исследования фармакологии (клэмп)
- Клиническая безопасность (иммуногенность)



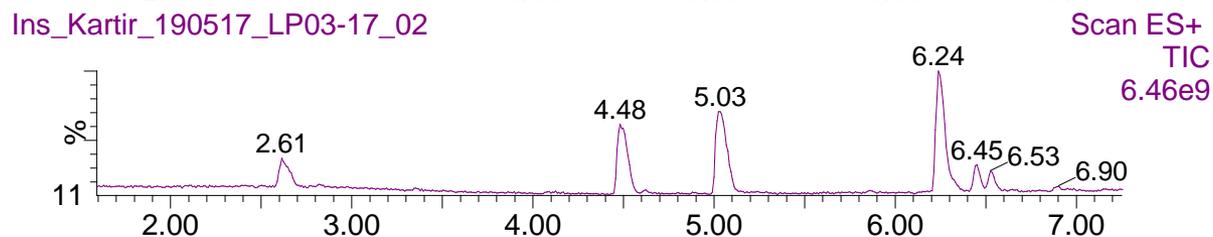
# Физико-Химические свойства

## Типичные масс-хроматограммы

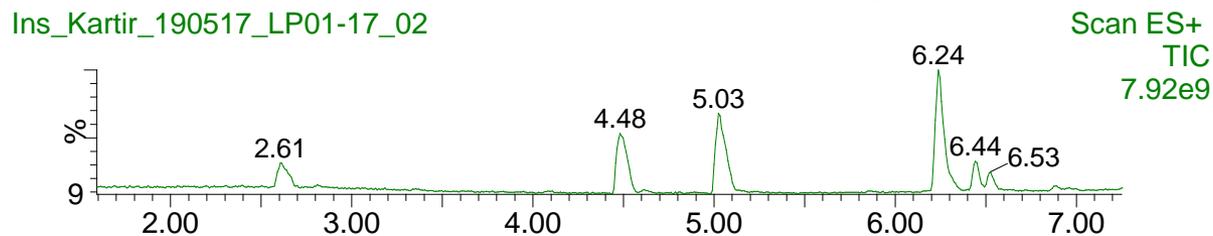
**Лизпро**  
(серия LP 04-17)



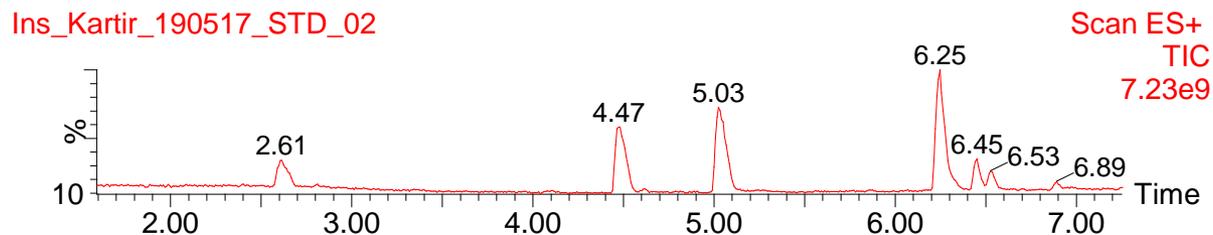
**Лизпро**  
(серия LP 03-17)



**Лизпро**  
(серия LP 01-17)

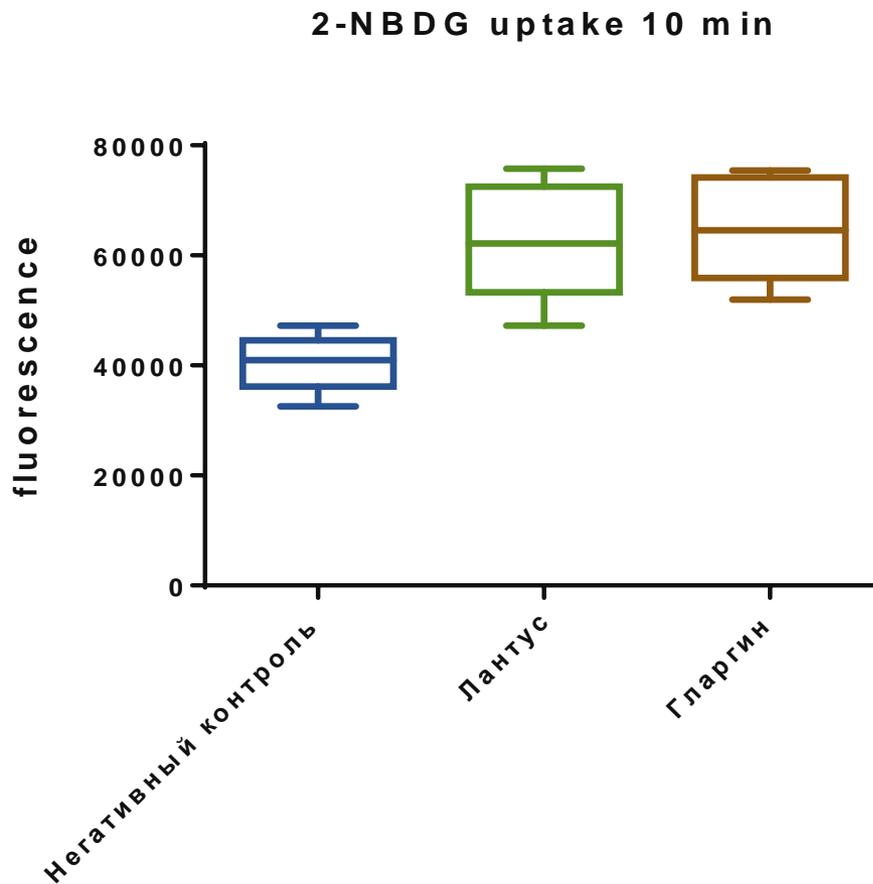


**Хумалог**  
(EDQM batch 2)



# In vitro ФД исследования

## Захват глюкозы мышечными клетками



# Клинические испытания инсулинов

## Исследования фармакологии

Гиперинсулинемический эугликемический клэмп

**ФК** – концентрация инсулина в крови (время-концентрация)

**ФД** – скорость введения глюкозы (время-эффект)

## Исследования клинической безопасности

Многоцентровое клинические исследование (МКИ)

**Иммуногенность** – частота возникновения иммунного ответа

**Безопасность** – частота и тяжесть возникновения нежелательных явлений

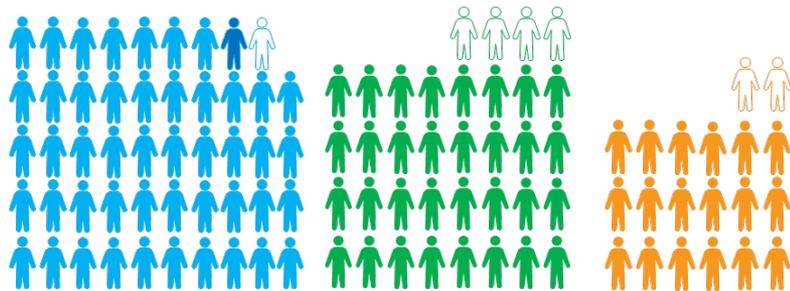
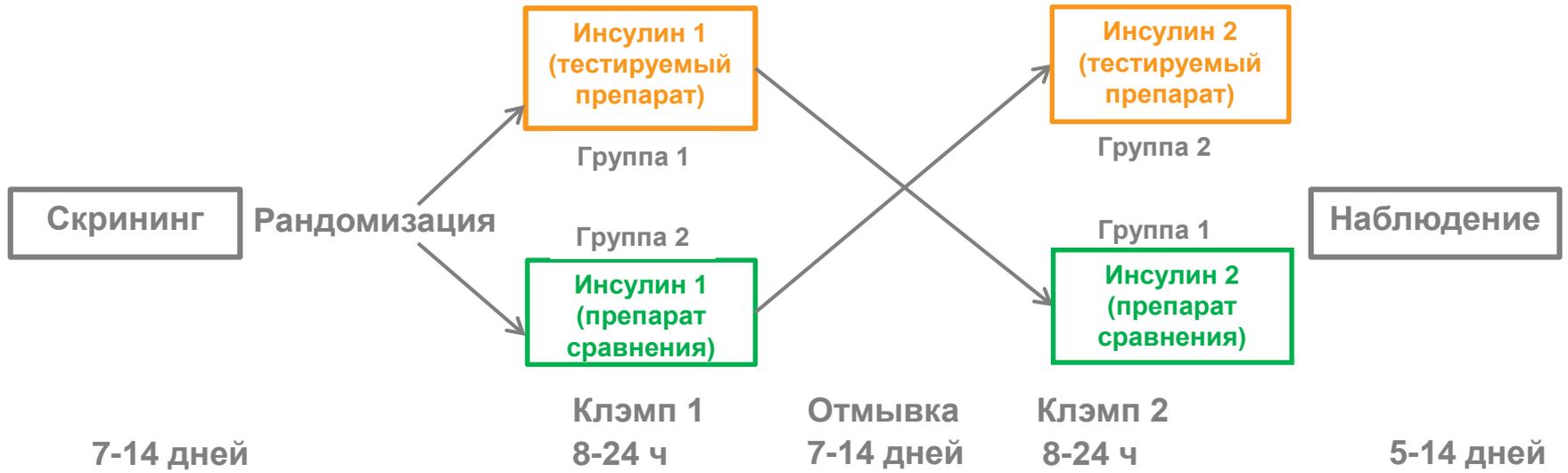
**Эффективность** – HbA1c, уровень глюкозы плазмы натощак, суточный гликемический профиль, суточная доза инсулина, удовлетворенность лечением





# Клэмп-исследования

# Гиперинсулинемический эугликемический клэмп

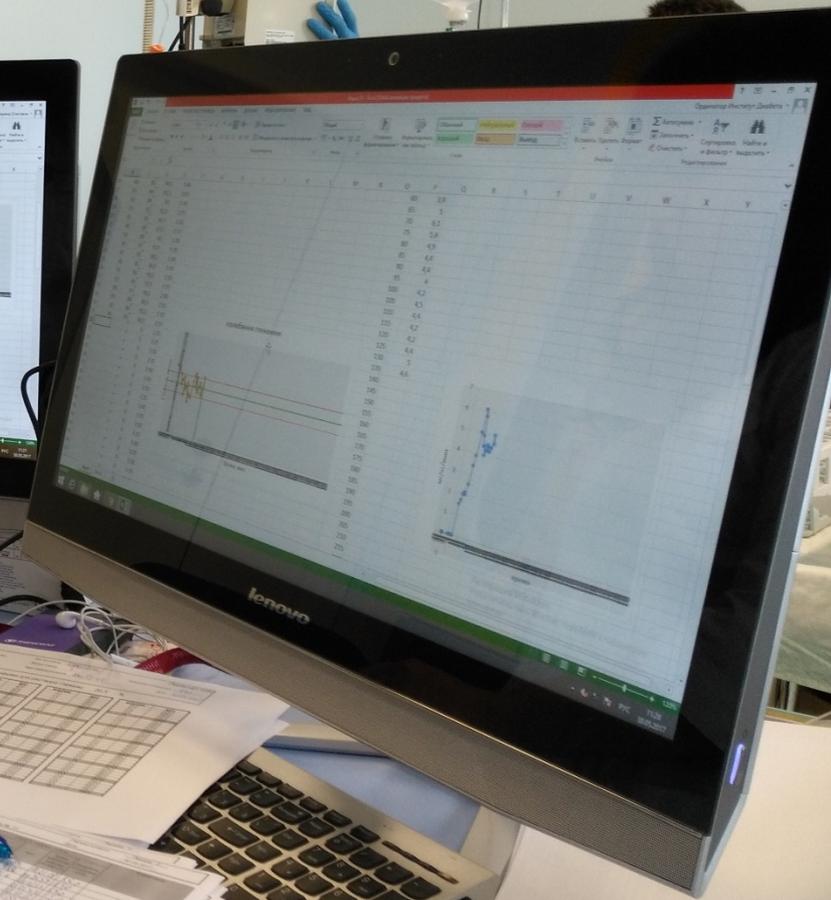
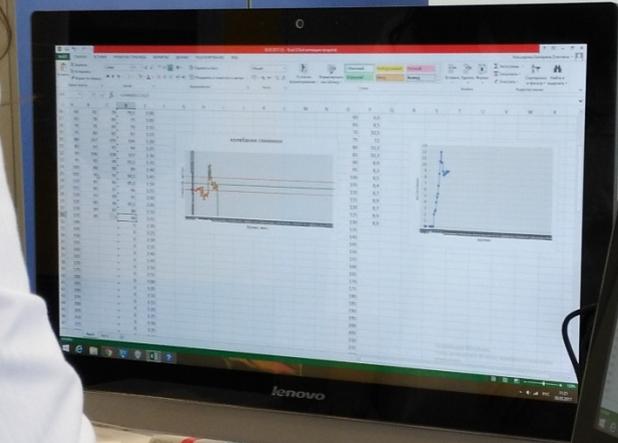




15:03





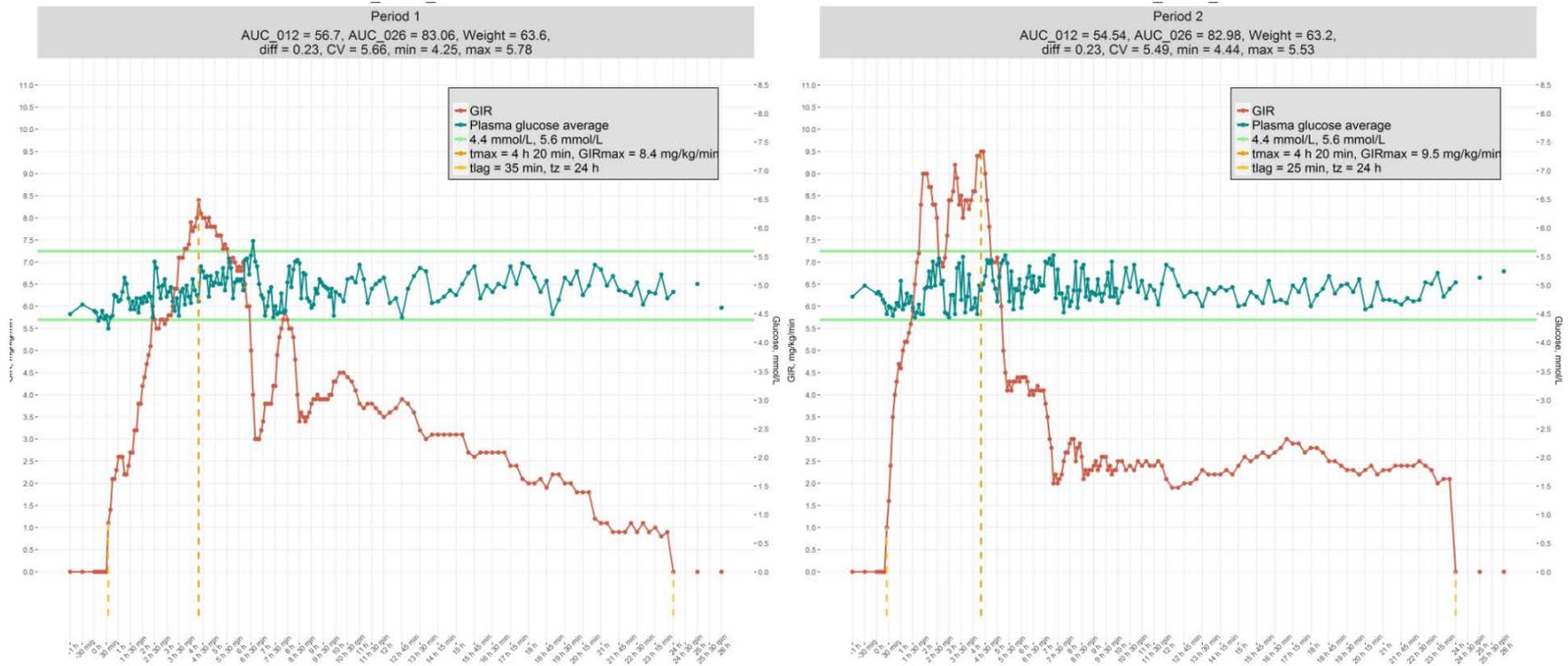


The desk area includes a black keyboard, a silver mouse, a smartphone, a blue pen, and several printed data sheets. The data sheets contain tables and graphs, similar to the ones displayed on the monitors. The desk is cluttered with various items, including a yellow sticky note and a red pen.

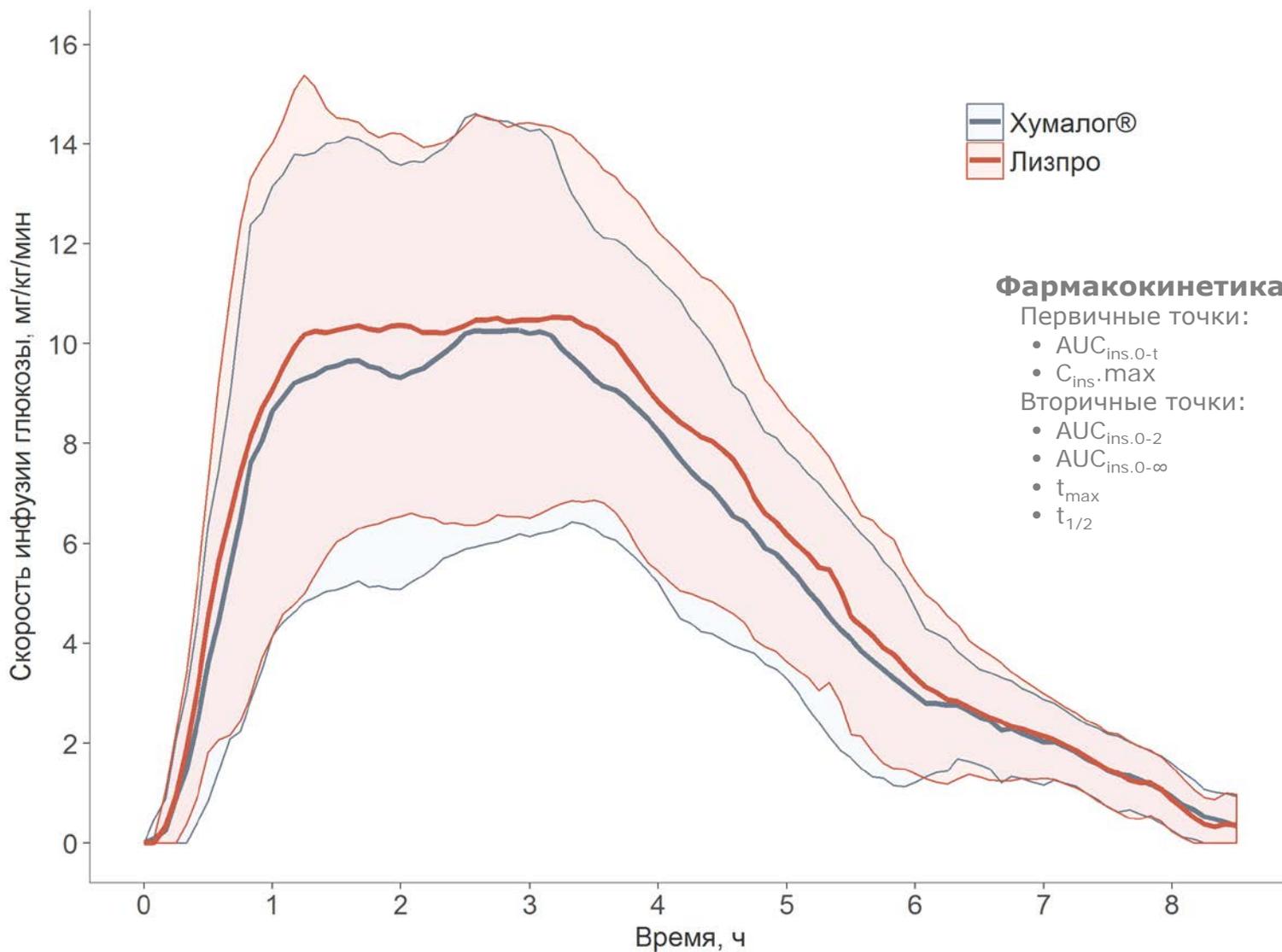
2:15:55



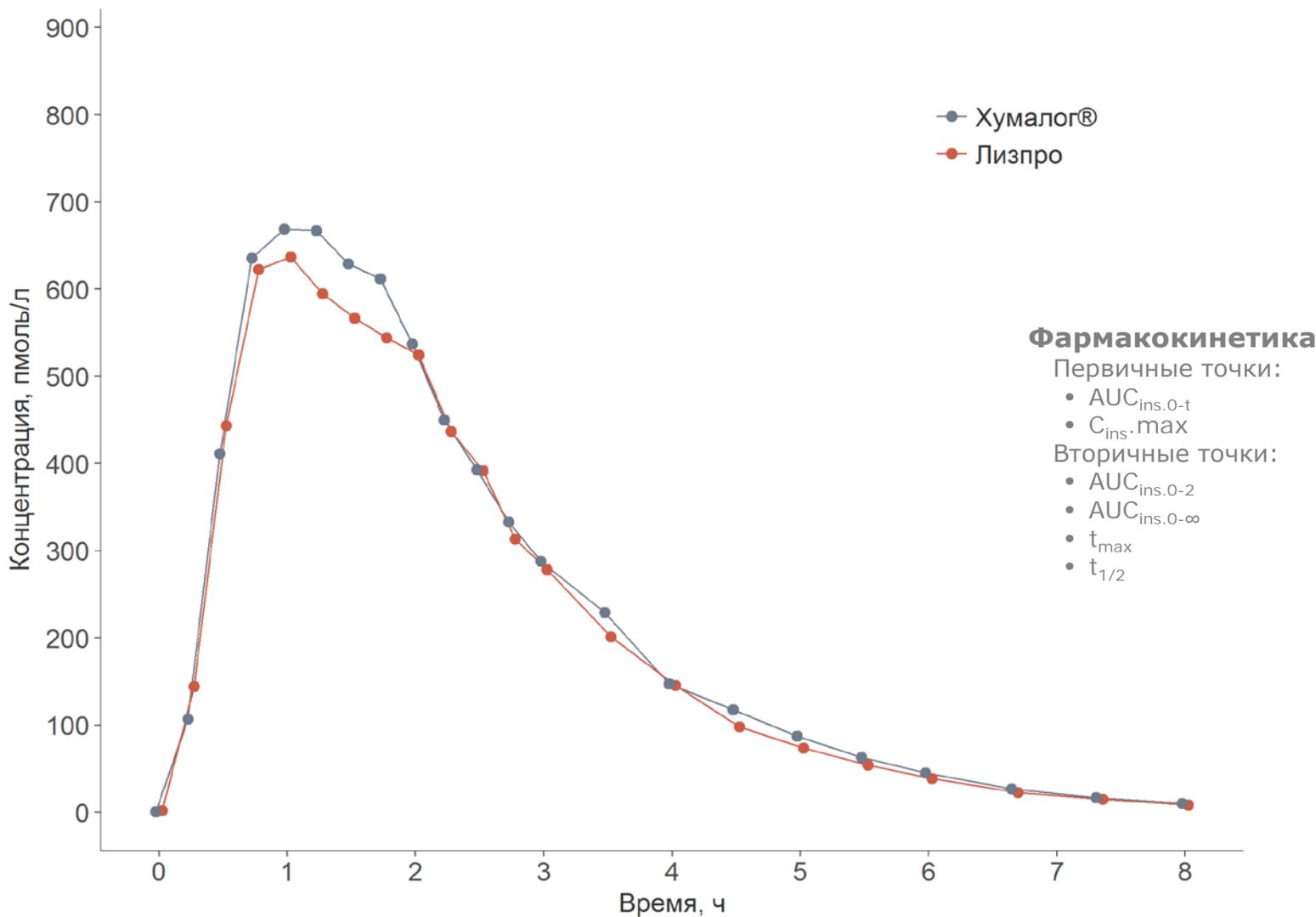
# Определяемые показатели



# Фармакодинамика



# Фармакокинетика



# Клинические Центры



## Майоров Александр Юрьевич

д.м.н., доцент, эндокринолог

Зав. отделением программного обучения и лечения Института диабета  
ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России, Москва



## Каронова Татьяна Леонидовна

д.м.н., доцент, эндокринолог

Зав. НИЛ клинической эндокринологии

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург



## Носков Сергей Михайлович

д.м.н., профессор,

Заведующий кафедрой госпитальной терапии с профпатологией

«Ярославский государственный медицинский университет» Министерства  
здравоохранения РФ, Ярославль



# Исследования иммуногенности

# Клиническая эффективность?

## Клиническая эффективность

Проводить отдельные исследования эффективности не требуется, поскольку конечные точки, изучаемые в этих исследованиях (обычно это HbA1c), считаются недостаточно чувствительными для выявления потенциальных клинически значимых различий между двумя инсулинами.



«Доклиническая и клиническая разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих рекомбинантный инсулин и аналоги инсулина»

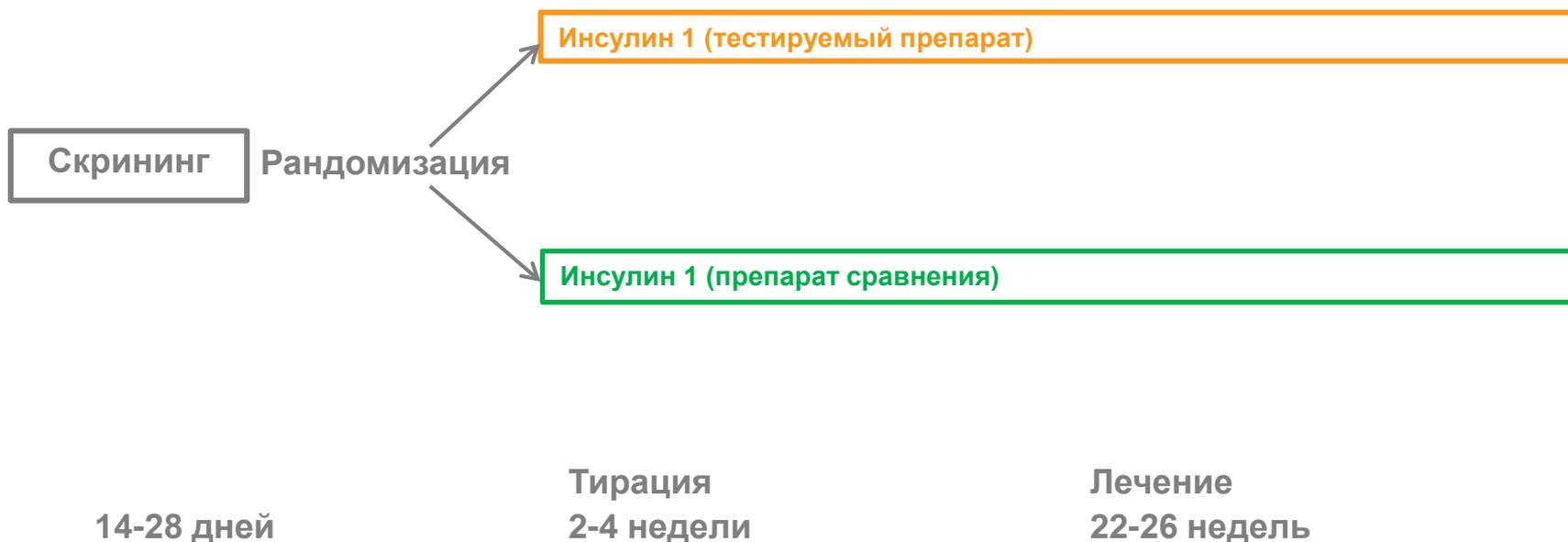
## Clinical efficacy

There is no anticipated need for specific efficacy studies since endpoints used in such studies, usually HbA1c, are not considered sensitive enough to detect potentially clinically relevant differences between two insulins.



26 February 2015  
EMA/CHMP/BMWP/32775/2005\_Rev. 1  
Committee for Medicinal products for Human  
Use (CHMP)

# Дизайн исследования



# Исследуемые параметры

## иммуногенность

<b>Иммуногенность</b>	<p><b>Первичная конечная точка:</b></p> <p>Частота возникновения иммунного ответа на основании определения титра антител к инсулину</p> <p><b>Вторичные конечные точки:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Сравнение средних значений титра антител к инсулину в исследуемых группах;</li><li>2. Анализ динамики титра антител к инсулину в ходе исследования по сравнению с исходными данными;</li><li>3. Доля пациентов, у которых зарегистрировано нарастание титра антител к инсулину &gt;10 Ед/мл.</li></ol>
<b>Эффективность</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Изменение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в плазме крови через 26 недель после начала инсулинотерапии по сравнению с исходным значением;</li><li>2. Изменение уровня глюкозы в плазме натощак через 26 недель после начала инсулинотерапии относительно исходного уровня;</li><li>3. Оценка суточного гликемического профиля (7 временных точек) через 26 недель лечения относительно исходных значений;</li><li>4. Изменение в суточной дозе инсулина (ЕД и ЕД/кг) через 26 недель после начала инсулинотерапии относительно исходного уровня;</li><li>5. Изменение массы тела пациентов через 26 недель после начала инсулинотерапии относительно исходного уровня;</li><li>6. Оценка удовлетворенности лечением с использованием опросников DTSQS и DTSQC.</li></ol>
<b>Безопасность</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Частота и тяжесть возникновения нежелательных явлений/серьезных нежелательных явлений. Отдельная оценка:<ul style="list-style-type: none"><li>○ частота возникновения эпизодов гипогликемии;</li><li>○ частота возникновения местных реакций в месте инъекций;</li><li>○ аллергические реакции.</li></ul></li><li>2. Изменения жизненно-важных показателей и ЭКГ относительно исходного уровня.</li><li>3. Изменения показателей лабораторных анализов относительно исходного уровня.</li></ol>

# Экстраполяция

## 7. Экстраполяция показаний

Подтверждение биоаналогичности, основанное на установлении физико-химических и функциональных характеристик, фармакокинетическом и (при необходимости) фармакодинамическом профилях и отсутствии вопросов с точки зрения безопасности при подкожном введении, позволяет провести экстраполяцию на внутривенное введение (при необходимости) и на другие показания и популяции пациентов, зарегистрированных для оригинального (референтного) лекарственного препарата.



«Доклиническая и клиническая разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих рекомбинантный инсулин и аналоги инсулина»

## 7. Extrapolation of indication

Demonstration of biosimilarity based on the physicochemical and functional characterisation, the pharmacokinetic and, where needed, pharmacodynamic profiles and absence of safety issues with subcutaneous use will allow extrapolation to intravenous use, if applicable, and to other indications and patient populations licensed for the reference product.



26 February 2015  
EMA/CHMP/BMWP/32775/2005\_Rev. 1  
Committee for Medicinal products for Human  
Use (CHMP)



# Зарегистрированные биосимилляры

# Биосимиляры инсулинов



MK-1293



SAR34234



# Биосимиляры инсулинов Россия

1	Номер ЛП-004480	Дата регистрации 28.09.2017	Дата окончания действия 28.09.2022	Срок введения в гражданский оборот 5 лет		
2	Наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Наименование ООО "ЭНДОДЖЕНИКС"	Страна Россия			
3	Торговое наименование лекарственного препарата	Инсулин гларгин				
5	Формы выпуска:	Лекарственная форма	Дозировка	Срок годности	Условия хранения	
		раствор для подкожного введения	100 ЕД/мл	2 года	При температуре 2-8 град, в оригинальной упаковке (не замораживать)	
6	Сведения о стадиях производства:	Упаковки				
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 мл - флаконы - пачки картонные-</li> <li>• 3 мл - картриджи - пачки картонные-</li> <li>• 3 мл - картриджи (5) - пачки картонные-</li> </ul>				
		№ п/п	Стадия производства	Производитель	Адрес производителя	Страна
		1	Производитель (готовой ЛФ)	Гань энд Ли Фармасьютикалс	No.8 Jingsheng North 3rd Street, Golden Bridge Science Industrial Base, Zhongguancun Science Park, Tongzhou District, Beijing, China	Китай
		2	Упаковщик/фасовщик (в первичную упаковку)	Гань энд Ли Фармасьютикалс	No.8 Jingsheng North 3rd Street, Golden Bridge Science Industrial Base, Zhongguancun Science Park, Tongzhou District, Beijing, China	Китай
3	Упаковщик/фасовщик (вторичная/третичная упаковка)	Гань энд Ли Фармасьютикалс	No.8 Jingsheng North 3rd Street, Golden Bridge Science Industrial Base, Zhongguancun Science Park, Tongzhou District, Beijing, China	Китай		
4	Выпускающий контроль качества	Гань энд Ли Фармасьютикалс	No.8 Jingsheng North 3rd Street, Golden Bridge Science Industrial Base, Zhongguancun Science Park, Tongzhou District, Beijing, China	Китай		

# Биосимиляры инсулинов Россия

№ п/п	Номер РКИ	Дата создания РКИ	Наименование ЛП	Организация, проводящая КИ	Страна разработ-ка	Организация, привлеченная разработчиком ЛП	Начало (дата)	Окончание (дата)	№ протокола
3	179	30.03.2017	Росинсулин аспарт Р	ООО "Завод Медсинтез"	Россия	Общество с Ограниченной Ответственностью «Синерджи Ресерч Групп», 105066, Москва, Ольховская ул. д.45, стр.1 оф.4, ~	30.03.2017	28.09.2018	ZMZ-A-1
4	578	12.08.2016	Инсулин аспарт	АО "Р-Фарм"	Россия	АО "Р-Фарм", 123154, Российская Федерация, город Москва, ул. Берзарина, дом 19,	12.08.2016	03.07.2018	CA10277040

№ п/п	Номер РКИ	Дата создания РКИ	Наименование ЛП	Организация, проводящая КИ	Страна разработ-ка	Организация, привлеченная разработчиком ЛП	Начало (дата)	Окончание (дата)	№ протокола
1	420	01.08.2017	Росинсулин гларгин	ООО "Завод Медсинтез"	Россия	Общество с Ограниченной Ответственностью «Синерджи Ресерч Групп», 105066, г. Москва, Ольховская ул., д. 45, стр. 1 оф.4, ~	01.08.2017	31.03.2019	ZMZ-G-1
2	579	12.08.2016	Инсулин гларгин	АО "Р-Фарм"	Россия	АО "Р-Фарм", 123154, Российская Федерация, город Москва, ул. Берзарина, дом 19, корпус 1, Россия	12.08.2016	03.07.2018	CA10278039

# Биосимиляры инсулинов ГЕРОФАРМ

Генно-инженерный  
инсулин человека

Аналоги  
инсулина человека

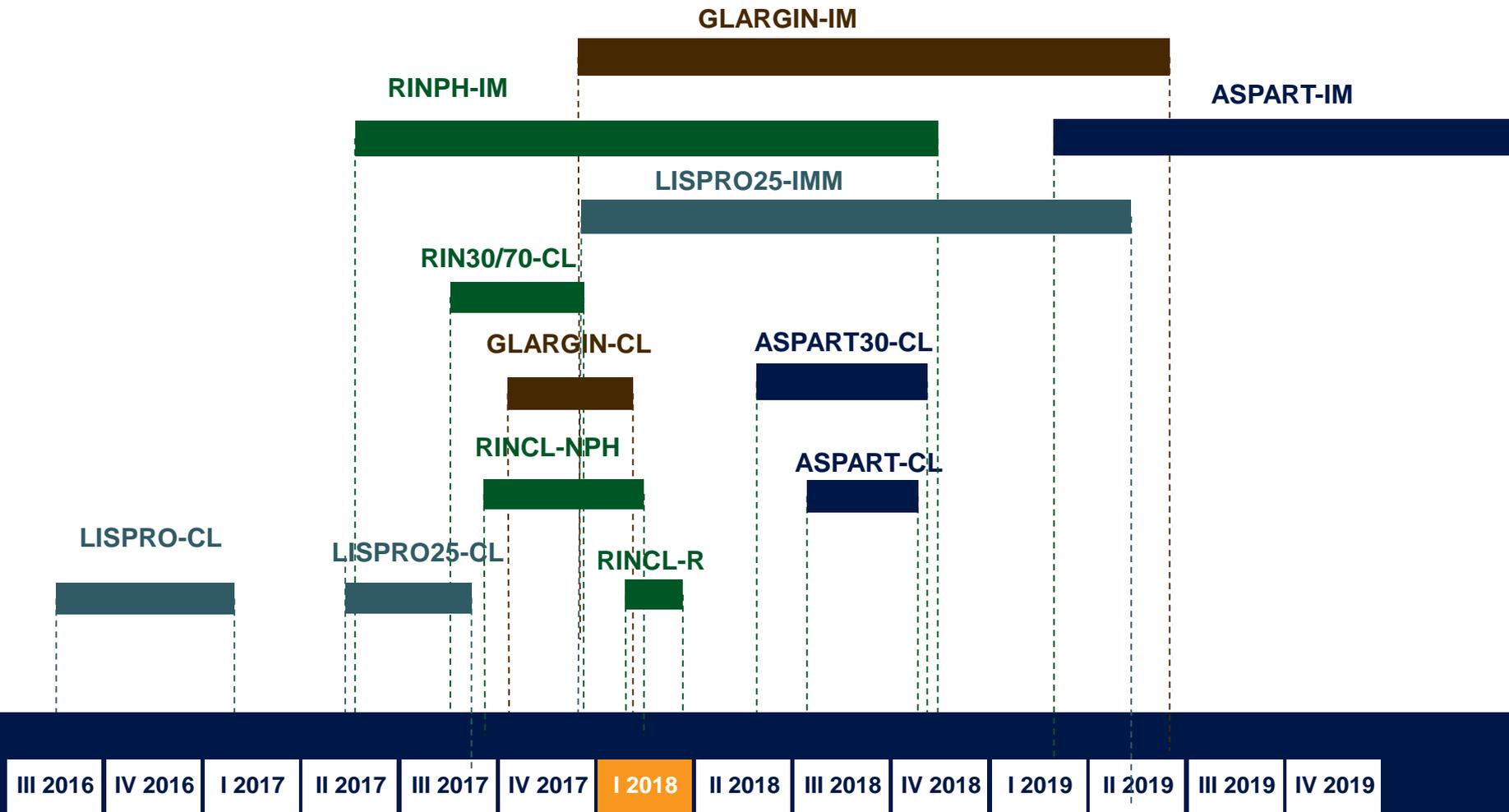
**Ринсулин Р**  
Ринсулин микс 30/70  
**Ринсулин НПХ**

Лизпро  
Лизпро25/75  
Гларгин

Аспарт  
Аспарт30/70  
Деглюдек



# Программа инсулиновых проектов ГЕРОФАРМ



# Заключение



## Биосимиляры – вошли в рутинную практику

технологии, оборудование, персонал, регулирование



## Биосимиляры инсулинов – отдельное регулирование

Россия, ЕМА, Саудовская Аравия



## Пошаговый подход

Сравнительные исследования: физико-химические, доклинические, клинические



## Клинические исследования

Фармакология (ГЭК), иммуногенность



## Программа КИ биосимиляров инсулина ГЕРОФАРМ

Персонал, инвестиции, технологии, качество



# Благодарности



Р. Драй, к.м.н.  
О. Авдеева, к. фарм.н  
А. Афонькина  
В. Леушева  
Ю.Севастьянова  
Б. Зиннатулина  
И. Григорьева

Т. Беликова  
Е. Жидкова  
А. Корнева  
А. Клименко  
А. Молодцова  
А. Филиппова  
В. Сысоева, к.м.н.

## Игорь Макаренко

к.м.н.

Медицинский научный советник

191144, Санкт-Петербург  
Дегтярный переулок, 11Б

тел.: +7(812)703-79-75 (240)

[Igor.Makarenko@geropharm.com](mailto:Igor.Makarenko@geropharm.com)

