

**Результаты проведения
клинического исследования**

GLARGIN-CL

**д.м.н., зав. НИЛ клинической эндокринологии
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Каронова Т.Л.
к.м.н., зав. отд. эндокринологии №1
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Далматова А.Б.**

**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

Биосимиляры

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**

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.

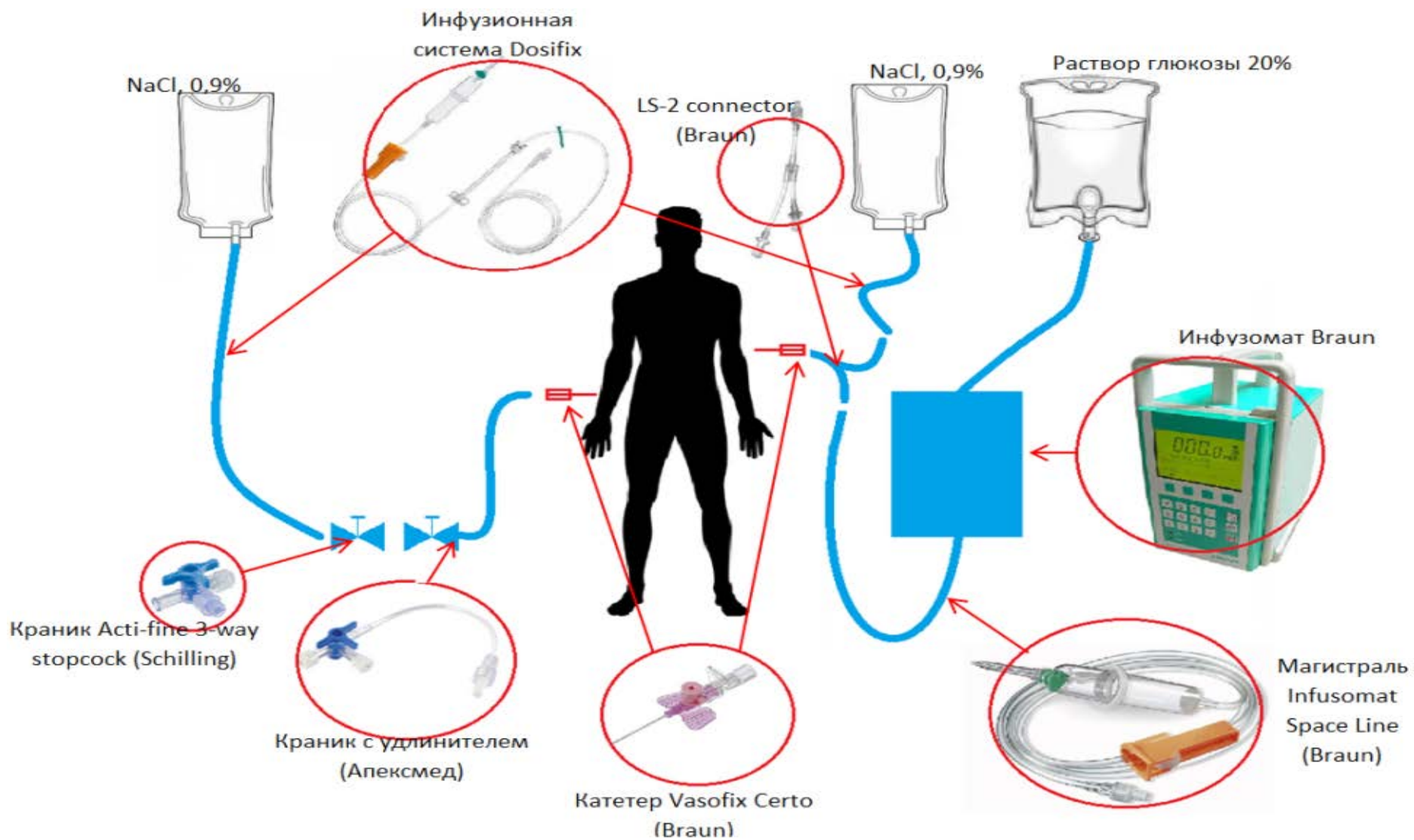
Автоматические клэмпы



Ручной клэмп



Эугликемический клэмп

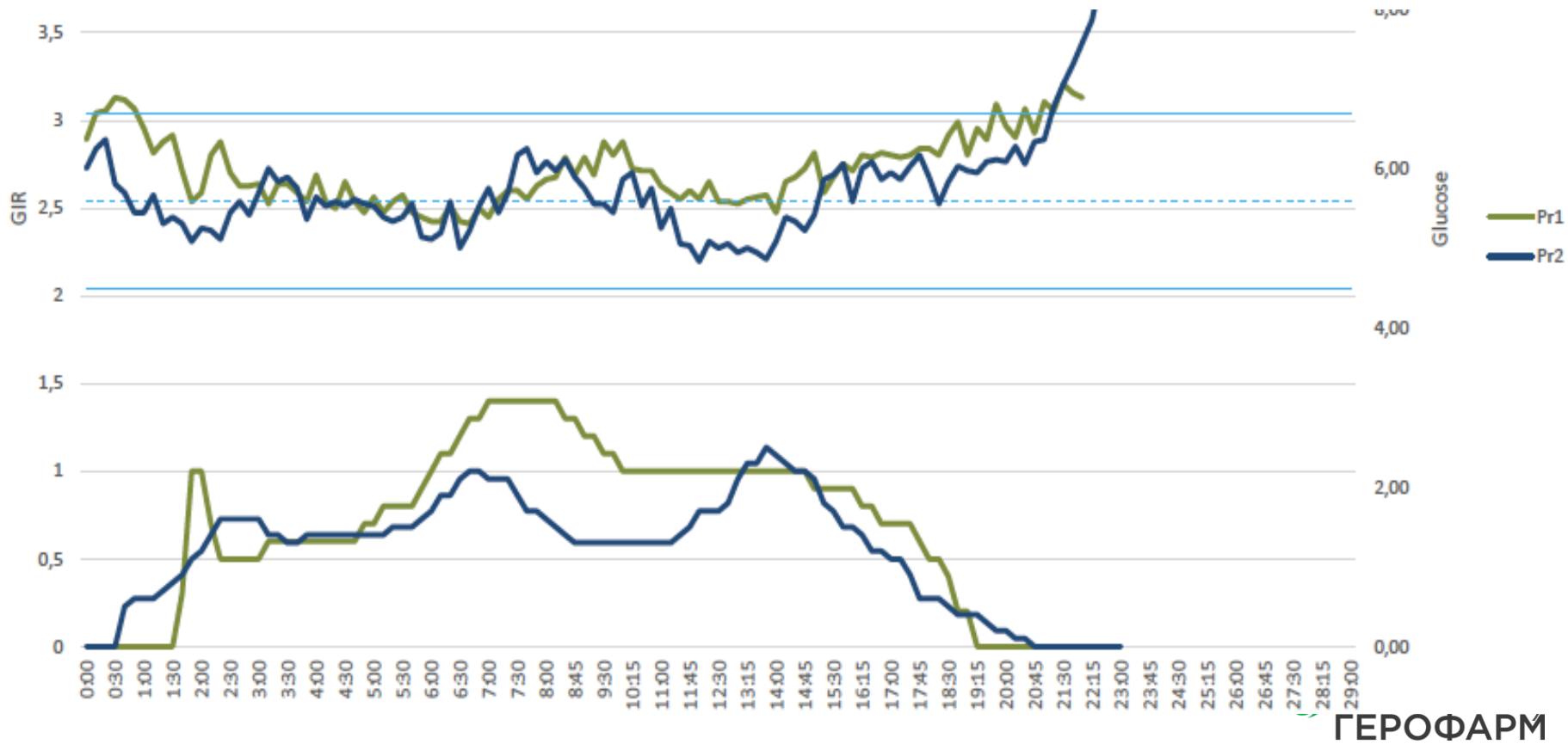


Участие НМЦИ им В.А. Алмазова в клэмп исследованиях компании ГЕРОФАРМ

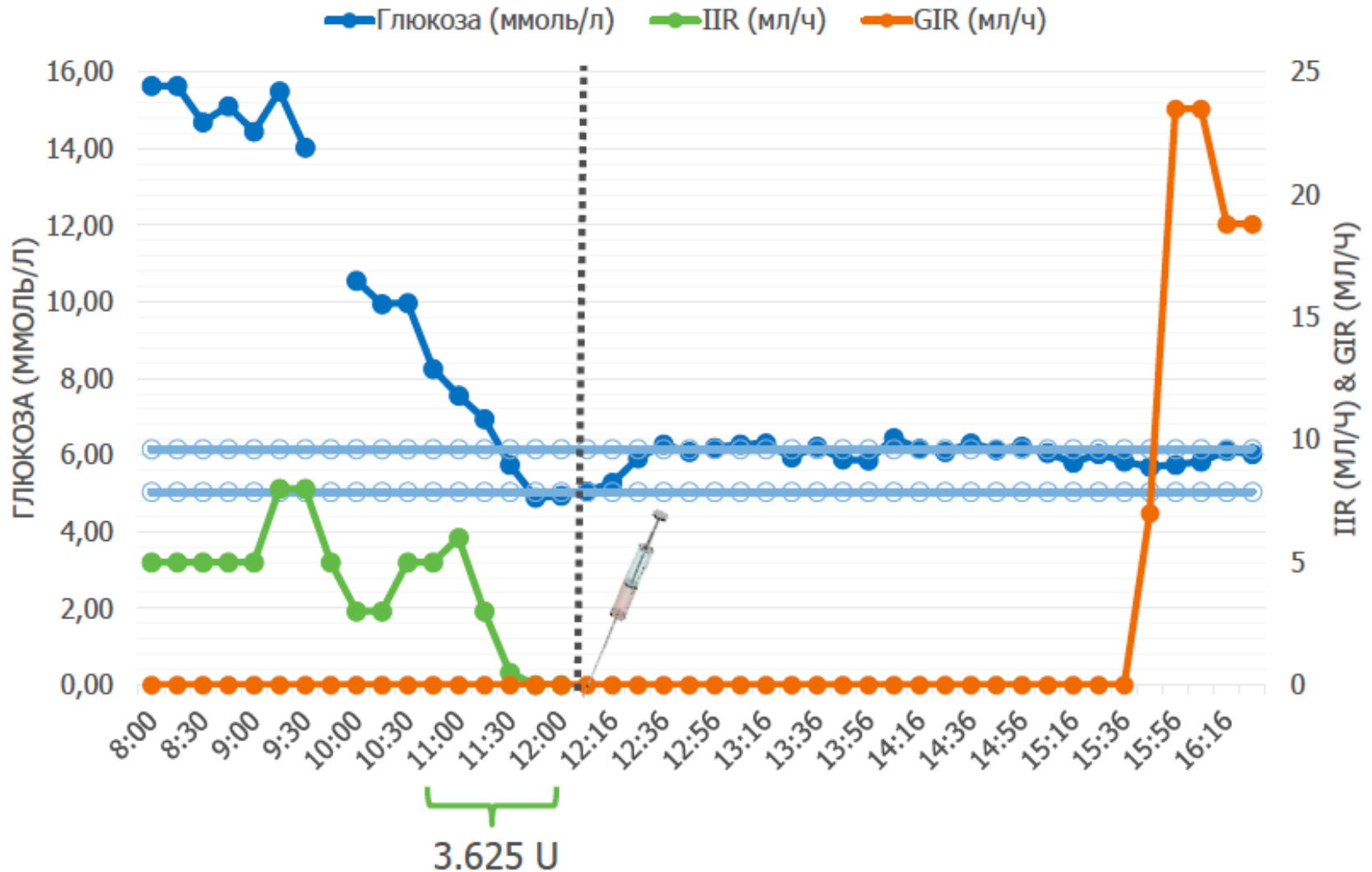
- **Humalog PILOT - 1 доброволец – 2 клэмпа (2016 г)**
- **Humulin Regular PILOT - 3 добровольца – 6 клэмпов (2016 г)**
- **Glargin PILOT - 4 больных СД 1 типа – 8 клэмпов (2017 г)**
- **RIN30-70 - 10 добровольцев – 20 клэмпов (2017 г)**
- **Glargin-CL - 27 больной СД 1 типа – 54 клэмпа (с 24.10.17 –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

Протокол GLARGIN PILOT

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

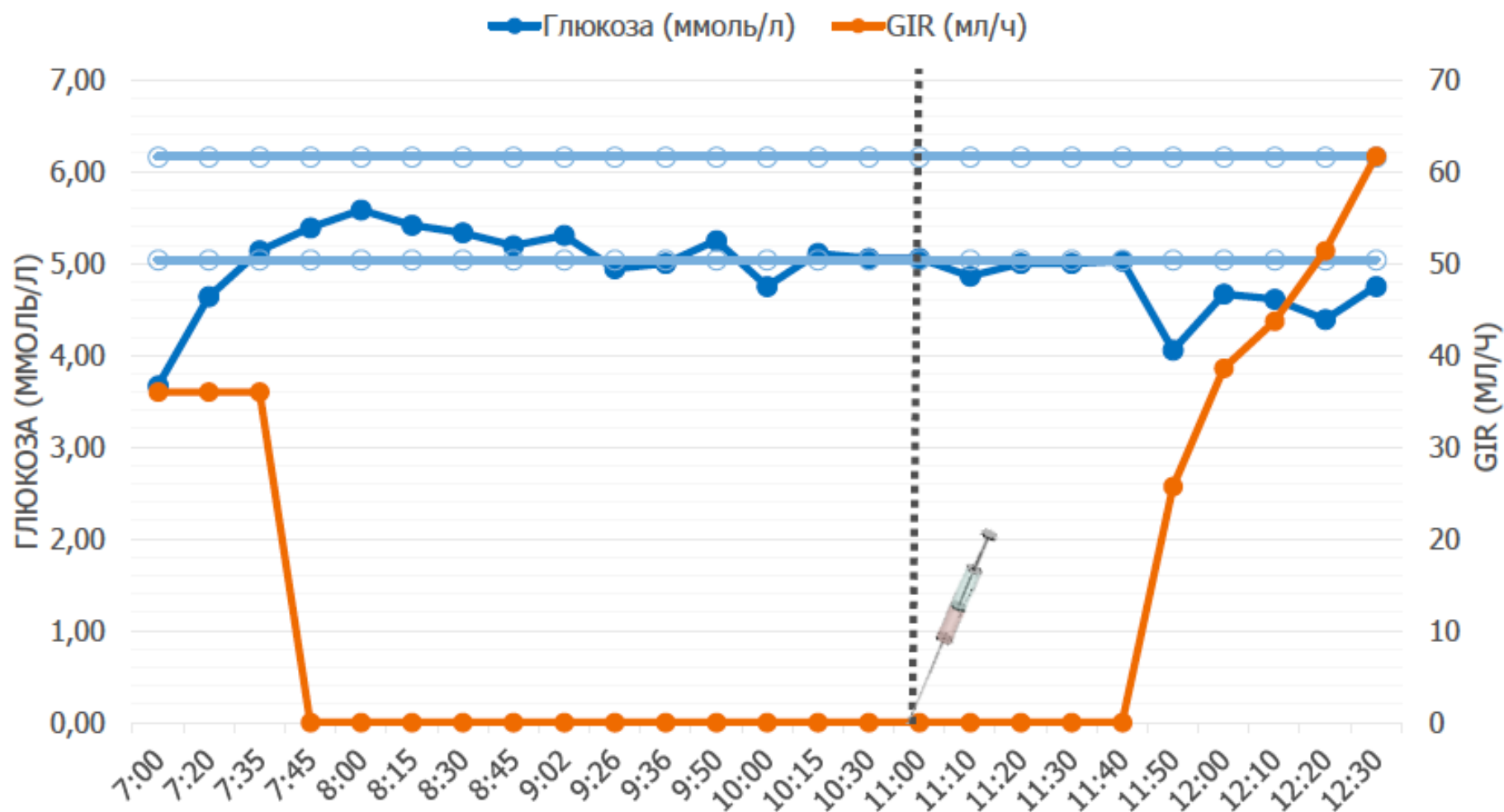


Пример 1: Титрация внутривенного инсулина (IIR)



17

Пример 2: Титрация внутривенной глюкозы (GIR)



Удержание глюкозы: центр Алмазова

✓ CV (%)

8.25 ± 1.67



5.5 ± 2.1

✓ Отклонение от цели (ммоль/л)

0.41 ± 0.07



0.07 ± 0.09

Удержание глюкозы: центр ЭНЦ

✓ CV (%)

8.13 ± 3.18



5.5 ± 2.1

✓ Отклонение от цели (ммоль/л)

0.37 ± 0.10



0.07 ± 0.09

Основные данные исследования

Название проекта

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

Центры исследования



Каронова Татьяна Леонидовна

д.м.н., доцент, эндокринолог

Зав. НИЛ клинической эндокринологии

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



Майоров Александр Юрьевич

д.м.н., доцент, эндокринолог

Зав. отделением программного обучения и лечения Института диабета

ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России, Москва

Центральная лаборатория



«Квинта-Аналитика Ярославль»

Руководитель исследования к.б.н. Шитов Л.Н.

биоаналитическая лаборатория, Россия-Чехия, Ярославль

Команда исследования

Clinical Project Manager	Афонькина Алена	Data Manager	Белла Зиннатулина
Blinded CRA	Татьяна Беликова	Data Manager	Ирина Григорьева
Unblinded CRA	Евгения Жидкова	Stat programmer	Юлия Севастьянова
Medical Writer	Ольга Авдеева	Stat programmer	Иван Лунев
Biostatistician	Виктория Леушева		

Популяция исследования



Скринировано 49
Рандомизировано 42
Скринфейлеры 7
Досрочное выбывание 0

Больные СД 1 типа

	Группа 1 (N=21)	Группа 2 (N=21)	Всего (N=42)	p-value
Возраст (лет)	31.38 ± 8.56	31.29 ± 7.38	31.33 ± 7.89	0.830
Раса				
Европеоидная	21 (100.00)	21 (100.00)	42 (100.00)	-
Масса тела (кг)	77.22 ± 9.75	79.53 ± 11.34	78.38 ± 10.51	0.970
Рост (см)	178.00 ± 5.04	179.48 ± 7.31	178.74 ± 6.25	0.451
ИМТ (кг/м ²)	24.36 ± 2.82	24.67 ± 2.87	24.51 ± 2.81	0.726

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

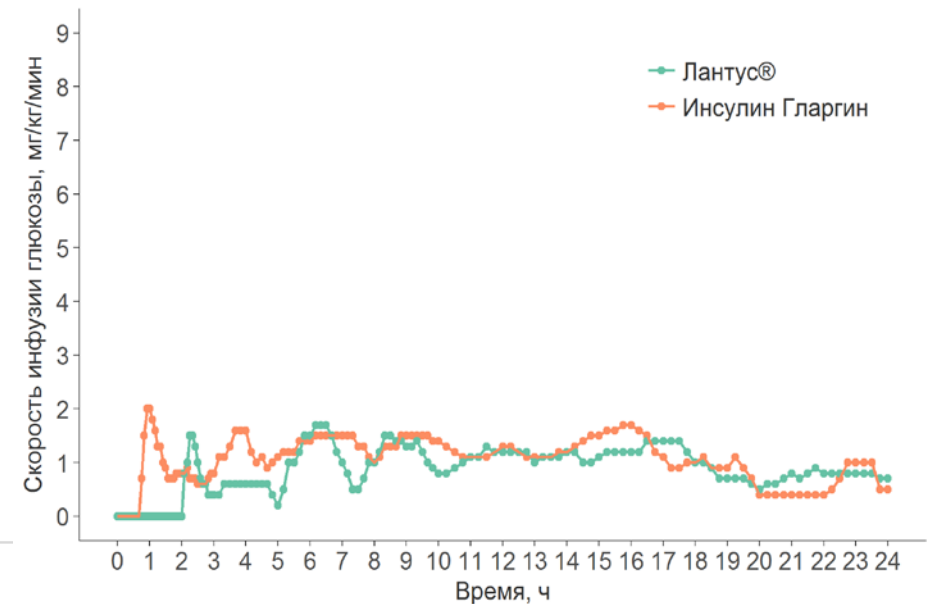
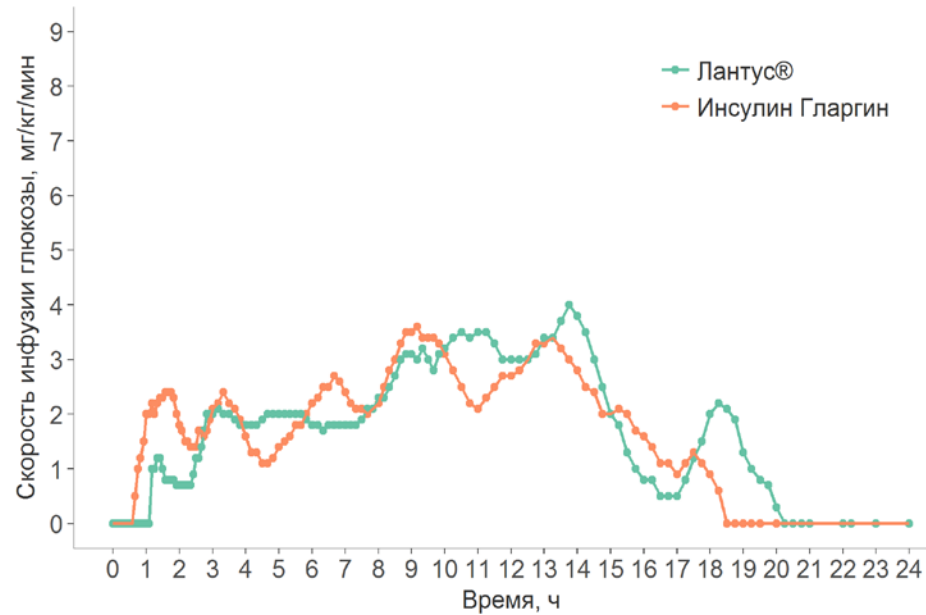
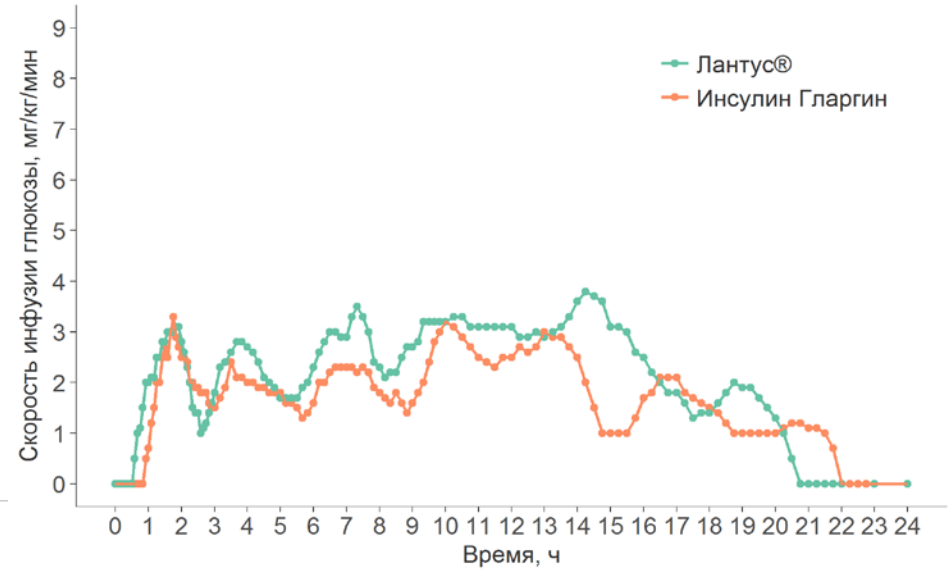
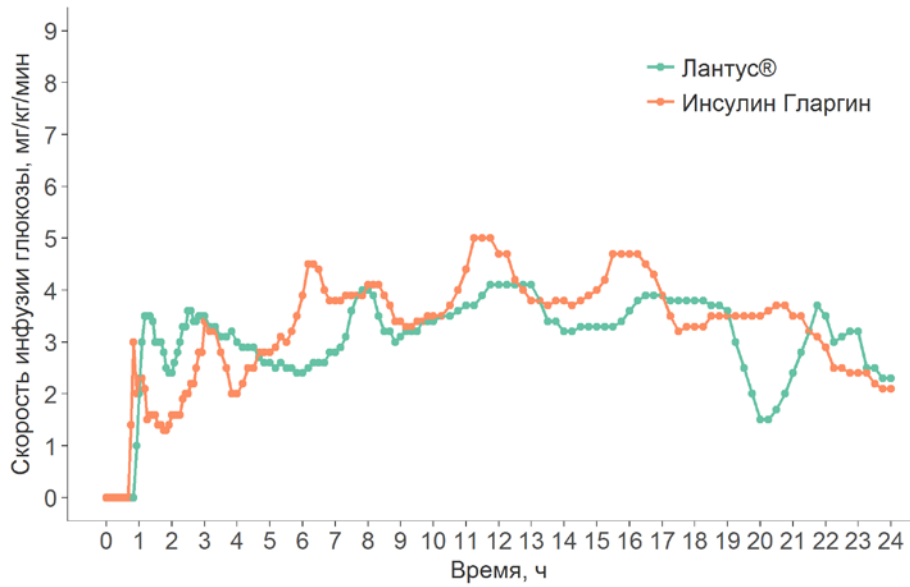
период выведения

- забор ан. крови, мочи на безопасность
 - выписка

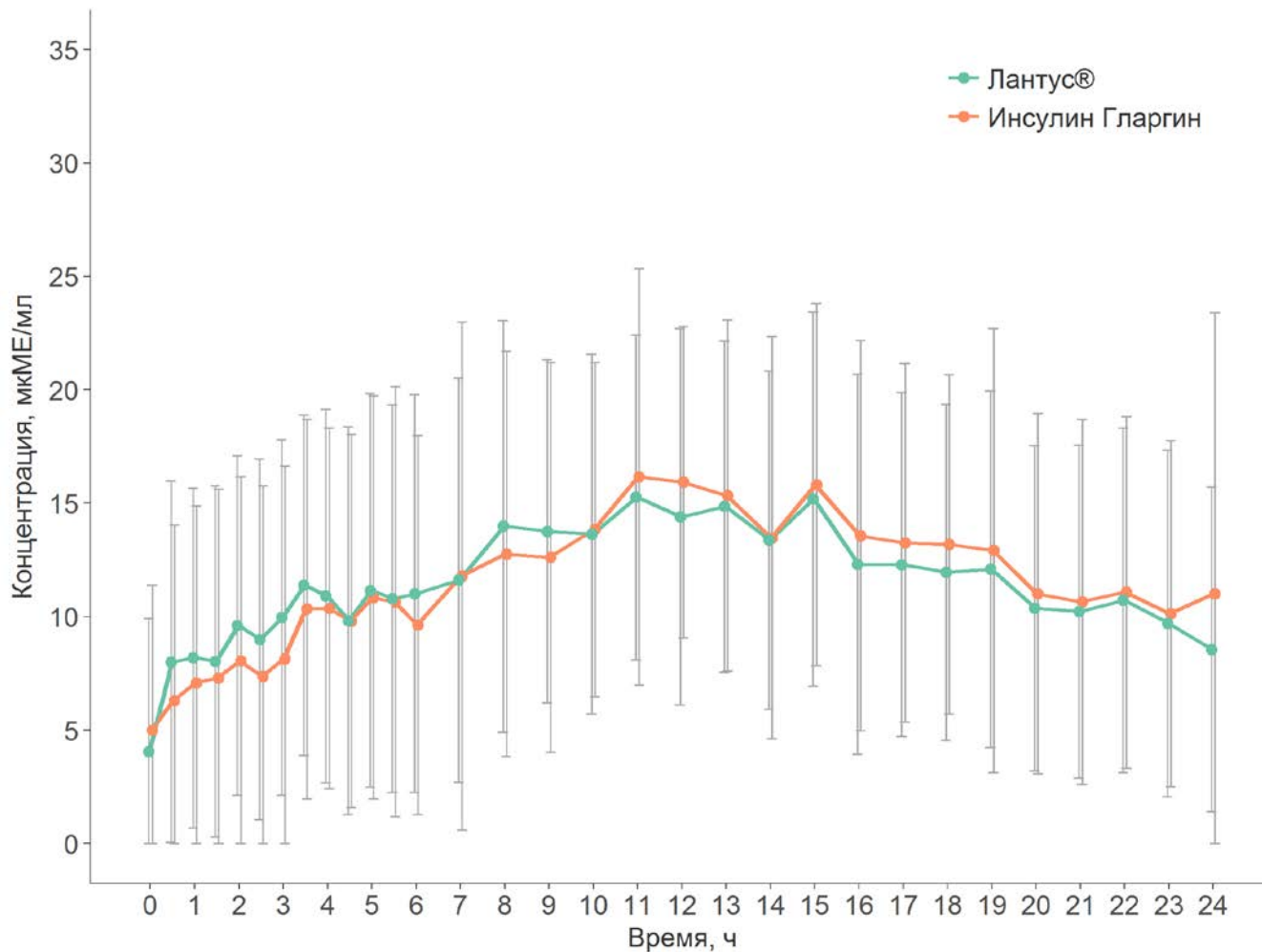
подготовка и госпитализация следующих добровольцев



КЛЭМП
16-17.11.2017

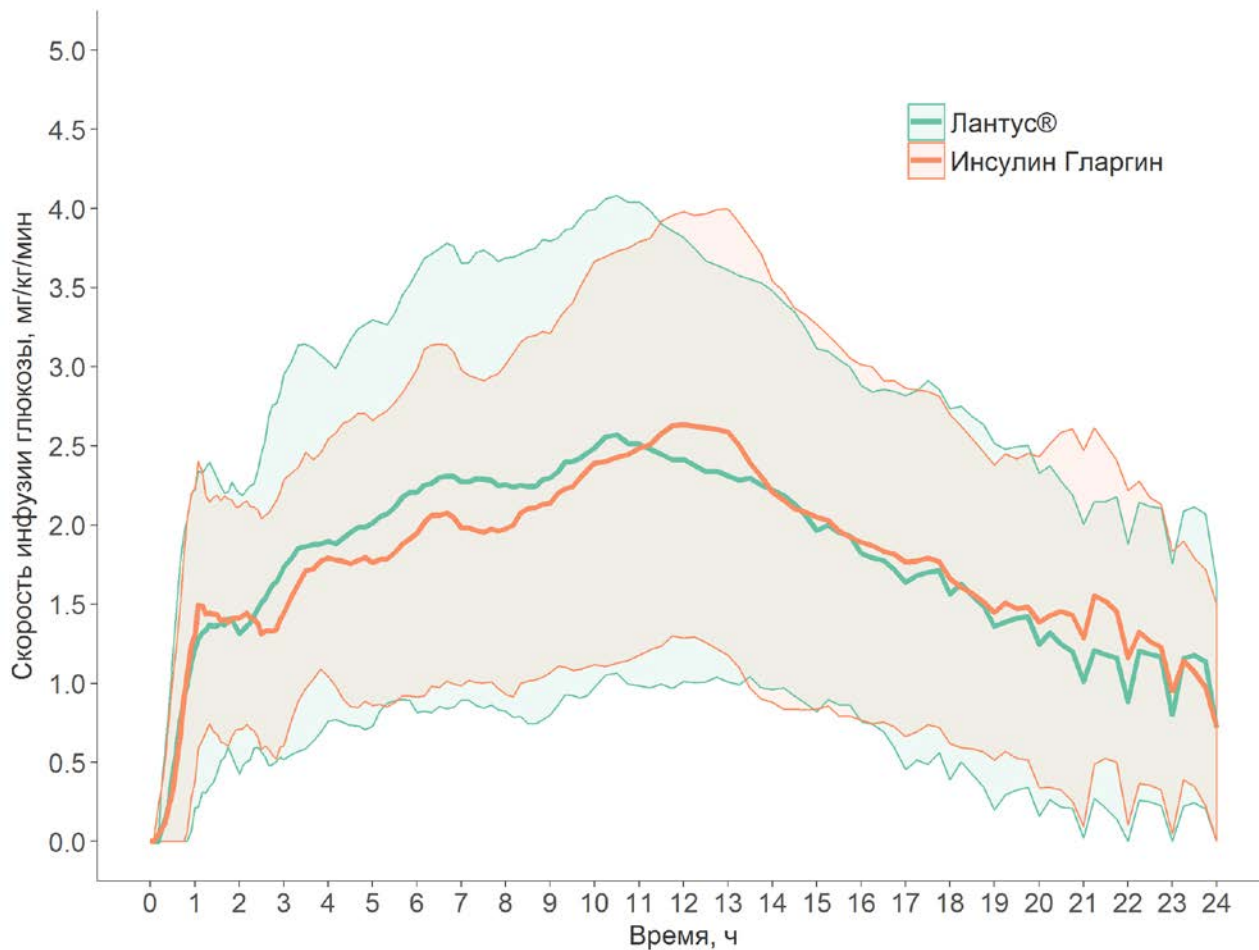


Сопоставимость ФК профилей РинГлар®



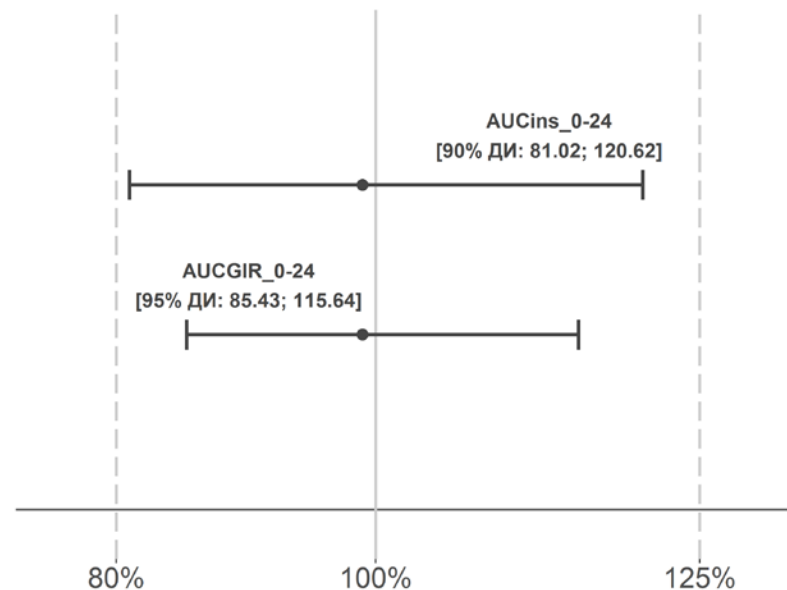
Эквивалентность на основании ФК данных доказана

Сопоставимость ФД профилей РинГлар®



Эквивалентность на основании ФД данных доказана

Подтверждение гипотезы биоэквивалентности



Фармакокинетика

Параметр	N	Инсулин Гларгин	N	Лантус®	p-value	Отношение T/R [90% ДИ]	CV, %
AUC_024	39	285.77 ± 169.81	39	282.83 ± 167.43	0.97443	0.99 [81.02, 120.62]	54.87

Фармакодинамика

Параметр	N	Инсулин Гларгин	N	Лантус®	p-value	Отношение T/R [95% ДИ]	CV, %
AUC_024	39	41.83 ± 20.34	39	41.89 ± 23.33	0.97562	0.99 [85.43, 115.64]	33.90

Вывод

Проведенное исследование позволяет констатировать биосимилярность препаратов Инсулин Гларгин, раствор для подкожного введения, 100 МЕ/мл (ОАО «ГЕРОФАРМ-Био», Россия) и Лантус®, раствор для подкожного введения, 100 МЕ/мл («Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия) на основании ФК и ФД данных.

На данный момент в МЗ РФ находится на рассмотрении заявка на проведение исследования GLARGIN-IM, по результатам которого при положительном исходе может быть получено РУ на препарат РинГлар®.

Окончание исследования I квартал 2019