ИЗУЧЕНИЕ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ БИОСИМИЛЯРА ИНСУЛИНА АСПАРТ ДВУХФАЗНЫЙ В СРАВНЕНИИ С ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫМ АНАЛОГОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЧЕСКОГО ЭУГЛИКЕМИЧЕСКОГО КЛЭМПА У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

¹Майоров А.Ю., ²Каронова Т.Л., ¹Кокшарова Е.О., ³Драй Р.В.

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

³ООО «ГЕРОФАРМ», Санкт-Петербург

Программа разработки биосимиляров аналогов инсулинов представляет собой сложный, многостадийный, строго регламентированный процесс, одним из ключевых этапов которого является изучение фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) свойств тестируемого препарата в условиях клинического исследования.

ЦЕЛЬ: сравнительная оценка ФК и ФД показателей двух препаратов, содержащих инсулин аспарт двухфазный: оригинального препарата и воспроизведенного биосимиляра отечественного производства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: данное исследование было проведено как рандомизированное сравнительное перекрестное с двумя периодами двойное слепое с использованием метода эугликемического гиперинсулинемического клэмп с участием 34 здоровых добровольцев. Клэмп исследование является золотым стандартом исследования инсулинов, поскольку после однократной инъекции инсулина позволяет одновременно оценить фармакодинамические (ФД) и фармакокинетические (ФК) показатели. ФД показатели определяют по способности инсулина снижать уровень глюкозы плазмы крови. При этом, чтобы не подвергать участников исследования гипогликемии, в ответ на снижение уровня глюкозы, проводят внутривенное введение глюкозы с определенной скоростью. По мере усиления действия инсулина (вплоть до достижения пика) скорость инфузии глюкозы (GIR) увеличивается. ФК показатели определяют по концентрации инсулина в крови. В рамках проведенного исследования препарат вводили в дозе 0,4 ЕД/кг однократно подкожно в область передней брюшной стенки живота. К основным ФД показателям относили площадь под кривой скорости инфузии глюкозы-время (AUC_{GIR0-t}) и максимальной скорости инфузии глюкозы (GIR_{max}). В качестве ФК показателей производили оценку площади под кривой концентрации инсулина-время ($AUC_{ins.0-t}$) и максимальной концентрации инсулина ($C_{ins.max}$). Следует отметить, что согласно международным нормам и Российскому законодательству, если из одной активной фармацевтической субстанции (АФС) разрабатывается два инсулиновых продукта (например, аспарт раствор и аспарт микс), для оценки сопоставимости второго продукта допускается подтверждение только ФК показатели. В то время как ФД свойства, зависящие от АФС, уже подтверждены на первом продукте. Различия между раствором и миксом заключаются в ФК показателях между, оригинальным и исследуемым препаратами.

РЕЗУЛЬТАТЫ: доверительные интервалы основных ФК показателей, $AUC_{ins.0-t}$ и $C_{ins.max}$ составили 95 [82.90–109.50]% и 98 [89.20–108.03]% соответственно. Оба показателя соответствовали допустимым пределам (80.00–125.00%). Также, в исследовании была оценена межиндивидуальная вариабельность ФК и ФД показателей, которая для $AUC_{ins.0-t}$ составила 43.6 и 52.0%, а для $C_{ins.max}$ — 33.5 и 40.3% для биосимиляра и оригинального препарата соответственно. Сопоставимые данные были получены в отношении межиндивидуальной вариабельности ФД показателей: для AUC_{GIR0-t} — 43.0 и 46.0%, для GIR_{max} — 43.0 и 45.0% для биосимиляра и оригинального препарата соответственно.

ВЫВОДЫ: по результатам проведенного исследования была подтверждена полная биосимилярность воспроизведенного аналога инсулина аспарт двухфазный оригинальному препарату с отсутствием межиндивидуальной вариабельности воспроизведенного аналога по сравнению с оригинальным препаратом.