

# Подходы доказательной медицины при разработке и регистрации фармакологических препаратов для лечения сахарного диабета

Д.м.н. А.Ю. Бабенко<sup>1</sup>, к.м.н. Р.В. Драй<sup>2</sup>, д.м.н. Т.Л. Каронова<sup>1</sup>, к.м.н. И.Е. Макаренко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Группа компаний «Герофарм», Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

Разработка и регистрация лекарственного препарата должны следовать принципам доказательной медицины на всех этапах фармацевтической и клинической разработки. Эти принципы поддерживаются как на научном, так и на регуляторном уровне с целью выведения на рынок препаратов с доказанными эффективностью и безопасностью. С введением в 2010 г. Федерального закона № 61-ФЗ ужесточились требования к представлению доказательной базы лекарственного препарата. Начиная с 6 мая 2017 г. введены единые правила разработки и регистрации препаратов в рамках Евразийского экономического союза, которые представляют собой адаптацию правил Европейского союза. Это, с одной стороны, требует от производителя лекарственных средств придерживаться жестких правил по проведению доклинических и клинических исследований, с другой – существенно увеличивает гарантии выведения качественных препаратов на отечественный рынок.

Существуют разные подходы к проведению клинических исследований оригинальных и воспроизведенных лекарственных препаратов. В статье описываются особенности программ исследований оригинальных препаратов для лечения сахарного диабета на основе небольших молекул и биологических препаратов, а также дженериков и биосимиляров.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, дженерики, биосимиляры, клинические исследования, доказательная медицина.

**Для цитирования:** Бабенко А.Ю., Драй Р.В., Каронова Т.Л., Макаренко И.Е. Подходы доказательной медицины при разработке и регистрации фармакологических препаратов для лечения сахарного диабета // PMJ. 2018. № 1. С. 1–№.

## ABSTRACT

Evidence-based approaches for development and marketing authorization of diabetes drugs

A.Yu. Babenko<sup>1</sup>, R.V. Dry<sup>2</sup>, T.L. Karonova<sup>1</sup>, I.E. Makarenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> GC «Geropharm», St. Petersburg, Russia

The development and marketing authorization of a medicinal product must follow the principles of evidence-based medicine at all stages of pharmaceutical and clinical development. These principles are supported both at the scientific and regulatory level in order to bring to the market drugs with proven effectiveness and safety. The introduction of the Federal Law No. 61-FZ in 2010 tightened the requirements for providing the drug evidence base. Since May 6, 2017, the Eurasian Economic Union has introduced the unified rules for the development and marketing authorization of drugs, as an adaptation of the rules of the European Union. This, on the one hand, imposes strict rules on the manufacturer concerning preclinical and clinical trials of medicines, and on the other hand, it substantially increases the guarantees of introducing high-quality drugs to the domestic market.

There are different approaches to conducting clinical trials of original and generic drugs. The article describes the features of research programs of original diabetes drugs based on small molecules and biological preparations, as well as generics and biosimilars.

**Key words:** Diabetes mellitus, generics, biosimilars, clinical trials, evidence-based medicine.

**For citation:** Babenko A.Yu., Dry R.V., Karonova T.L., Makarenko I.E. Evidence-based approaches for development and marketing authorization of diabetes drugs // RMJ. 2018. № 1. P. 1–№.

## ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях развития фармацевтических препаратов, когда врачу предлагается широкий выбор лекарственных средств для лечения того или иного вида патологии, особенно важно делать выбор в пользу лекарства с доказанными эффективностью и безопасностью. Это заложено в принципах доказательной медицины, основой которых является последовательный научный подход на всех

уровнях разработки лекарственного препарата, включая предрегистрационный этап и этап экспертизы.

Основой предрегистрационного этапа исследований служат изучение физико-химических свойств и активности препарата в отношении этиологических, патогенетических механизмов заболевания, изучение лиганд-рецепторного взаимодействия *in vitro*, исследование лекарственного средства на моделях животных. Завершающим этапом яв-

ляются клинические исследования (КИ) на здоровых добровольцах и больных людях [1, 2]. При этом именно проведение КИ позволяет наиболее достоверно оценить прогнозируемую эффективность работы лекарственного препарата у больных и безопасность его применения.

Основой экспертизы доказанности эффективности и безопасности лекарственного препарата является экспертиза «польза – риск» [3, 4]. На основании всех проведенных *in vitro* и *in vivo* исследований, а также КИ на здоровых добровольцах и пациентах делается вывод о том, не превышает ли риск возникновения нежелательных реакций от использования препарата при каждом показании в инструкции по медицинскому применению (ИМП) пользу. Если риск превышает пользу или это невозможно оценить, такой препарат не будет одобрен Минздравом для регистрации в качестве лекарственного средства. Разработчику будет возвращено досье на доработку препарата с рекомендациями расширить доказательную базу за счет проведения дополнительных тестов, доклинических исследований или КИ.

Такой подход в Российской Федерации был введен Федеральным законом № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Впервые на законодательном уровне введены понятия *качества лекарственного средства* (соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи либо – в случае ее отсутствия – нормативной документации или нормативного документа), *безопасности лекарственного средства* (характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью) и *эффективности лекарственного препарата* (характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности). Также одним из требований законодательства стало обязательное проведение КИ или его части, если это международное многоцентровое КИ, на территории РФ с участием отечественных клинических центров [5]. Это заложило основу развития фармацевтической отрасли в РФ в соответствии с принципами доказательной медицины, что позволит практикующим врачам-клиницистам делать выбор в пользу лучших препаратов.

Одним из существенных прорывов в области доказательной медицины в РФ стали разработка и принятие пакета документов, регулирующих изучение и регистрацию фармацевтических препаратов Евразийской экономической комиссией (ЕАЭК) [6]. Основой рекомендаций, принятых ЕАЭК, служат принципы Международной конференции по гармонизации технических требований регистрации фармацевтических препаратов (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)) и нормативные документы Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency (EMA)). В первый пакет документов, утвержденный 3 ноября 2016 г., вошли Правила надлежащей клинической практики (с интегрированными требованиями к структуре и содержанию отчета о КИ, представлению информации по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата и др.), Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов (с интегрированными требованиями к фармакодинамическим исследованиям в рамках изучения биоэквивалентности и др.), Правила о надлежащей практике

фармаконадзора, Правила проведения исследований биологических лекарственных средств и другие документы. Официально нормативная база регулирования обращения лекарств в РФ была ратифицирована 6 мая 2017 г. При этом был предусмотрен переходный период, обеспечивающий переход от национального регулирования (ФЗ № 61-ФЗ) к единому регулированию стран ЕАЭС. Так, до 31 декабря 2020 г. фармпроизводитель имеет право выбрать, по каким правилам (национальным или единым) будет осуществляться регистрация препаратов. Однако все препараты, которые были или будут зарегистрированы по национальным правилам до 31 декабря 2020 г., должны пройти перерегистрацию по правилам единого рынка до 31 декабря 2025 г. Этим заложена прочная основа, обеспечивающая как выведение эффективных и безопасных лекарств в будущем, так и санацию фармацевтического рынка, удаление с него препаратов, эффективность и безопасность которых не полностью изучены.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОРИГИНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Оригинальный (референтный) лекарственный препарат – это лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и КИ (ФЗ № 61-ФЗ). При этом часть КИ должны пройти на территории РФ. Такой подход позволяет отечественному регуляторному органу следить за качеством проводимых регистрационных КИ и не выпустить на рынок препараты, изучение эффективности и безопасности которых проводилось в странах с менее строгими регуляторными требованиями.

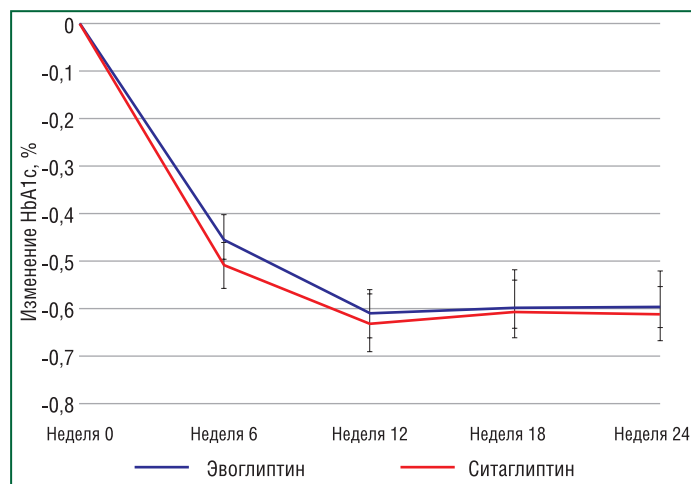
Программа КИ оригинальных препаратов зависит от многих факторов, в т. ч. от предполагаемого механизма действия, показаний, нежелательных реакций и др. Но в целом подход должен включать в себя следующие шаги [1]:

1. Изучение фармакологических свойств у человека (часто этот этап называют I фазой):
  - a. Оценка переносимости, в т. ч. исследования переносимости различных доз.
  - b. Оценка метаболизма лекарственного средства и лекарственных взаимодействий: определение/описание фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД), в т. ч. исследование ФК и/или ФД при однократном и многократном введении.
  - c. Оценка активности, в т. ч. исследование лекарственных взаимодействий.
2. Поисковые терапевтические (II фаза):
  - a. Поисковое применение по целевому показанию.
  - b. Подбор дозы для последующих исследований.
  - c. Получение исходных данных для подбора дизайна, конечных точек и методологии подтверждающих исследований.
3. Подтверждающие терапевтические (исследования III фазы):
  - a. Подтверждение/доказательство эффективности.
  - b. Установление профиля безопасности.
  - c. Получение необходимых данных для оценки отношения пользы к риску в целях обоснования регистрации.
  - d. Установление зависимости «доза – эффект».

Проведение каждой фазы КИ в соответствии с современными научными взглядами и регуляторными требованиями требует огромных инвестиций времени, финансов и человеческих ресурсов. В исследовании принимает участие группа *медицинских научных экспертов*, которые разрабатывают программу и протокол КИ, следят за его проведением с научной точки зрения. Группа *клинических операций* во главе с проектным менеджером непосредственно занимается подбором и управлением центрами КИ. *Менеджеры по управлению данными* (Data management) формируют клиническую базу данных (БД), куда стекается вся информация из центров, осуществляют чистку БД и передают ее группе *биостатистиков*, которые проводят статистический анализ для медицинских научных экспертов. При этом используются самые современные материалы, оборудование и программное обеспечение, целью которых является обеспечение целостности получаемых данных и невозможности осуществить коррекцию (подделку) на любом этапе получения.

Результатом программы КИ является формирование регистрационного досье с последующей подачей в регуляторные органы для получения регистрационного удостоверения (РУ).

Так, для выведения препарата эвоглиптин (новый препарат класса ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа) на международный рынок было проведено 8 КИ [7], в т. ч. 4 КИ I фазы, где были изучены биодоступность, метаболизм, экскреция, межлекарственные взаимодействия с препаратами различных групп, ФК у пациентов с нарушениями функции почек. Были выполнены поисковое исследование II фазы и 2 КИ III фазы, где были изучены эффективность и безопасность в широкой популяции (281 чело-



**Рис. 1.** Изменение HbA1c на фоне лечения ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (среднее  $\pm$  станд. ошибка)

век), включая российских пациентов. При проведении КИ на территории РФ в трех исследовательских центрах были успешно пройдены международный аудит и одна инспекция Росздравнадзора. Результаты данного КИ показали, что эвоглиптин эффективен в отношении снижения уровня гликированного гемоглобина после перорального применения в дозе 5 мг 1 раз в день в течение 24 нед. Снижение уровня HbA1c составило (в %)  $-0,58 \pm 0,70$  от исходного уровня, что было сопоставимо с данными, полученными на фоне терапии уже существующим на рынке и активно применяемым в клинической практике ситаглиптином –  $-0,61 \pm 0,66$  (рис. 1).



## ГЕРОФАРМ

**Национальный производитель биотехнологических препаратов, обеспечивающий лекарственную безопасность России**



2 ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ПЛОЩАДКИ



СОБСТВЕННЫЙ R&D ЦЕНТР



>15 ПРЕПАРАТОВ В РАЗРАБОТКЕ



>10 ПРЕПАРАТОВ В ПОРТФЕЛЕ



ГЕРОФАРМ занимается выпуском лекарственных средств по полному циклу, инвестирует в технологическое развитие и создание современной фармацевтической инфраструктуры.

 geropharm

 [www.geropharm.ru](http://www.geropharm.ru)

 [inform@geropharm.ru](mailto:inform@geropharm.ru)

В последние десятилетия наблюдается всплеск в области разработки и регистрации биологических препаратов, в т. ч. для лечения СД. Среди них аналоги инсулина и их смеси, агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), смеси аналогов инсулина с аГПП-1 и др. [8, 9].

*Биологические лекарственные препараты* – лекарственные препараты, действующее вещество которых произведено или выделено из биологического источника и для определения свойств и качества которых необходима комбинация биологических и физико-химических методов [5]. По сравнению с так называемыми *small molecules* (низкомолекулярными препаратами) биологические препараты – высокомолекулярные. У них намного более сложное строение, поскольку чаще всего они имеют пептидную, полипептидную или белковую природу. Тем не менее этапы клинической разработки коренным образом не отличаются от таковых у *small molecules*: КИ фармакологии (I фаза), поисковые исследования II фазы и регистрационные исследования эффективности и безопасности III фазы.

## Клинические исследования воспроизведенных препаратов

*Воспроизведенный лекарственный препарат* (ВЛП) – это лекарственный препарат, который имеет такой же качественный и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями [5].

Как и в случае с оригинальными препаратами, существуют низкомолекулярные и высокомолекулярные ВЛП. Однако подходы к КИ в данном случае будут абсолютно разными. Основной задачей разработчика ВЛП является доказательство сходства с оригинальным. При этом возможность доказательства сходства *small molecules* намного проще по сравнению с биологическими препаратами. Рассмотрим отдельно программу КИ для дженериков (низко-

молекулярных ВЛП) и биоаналогов (биосимиляров – высокомолекулярных ВЛП).

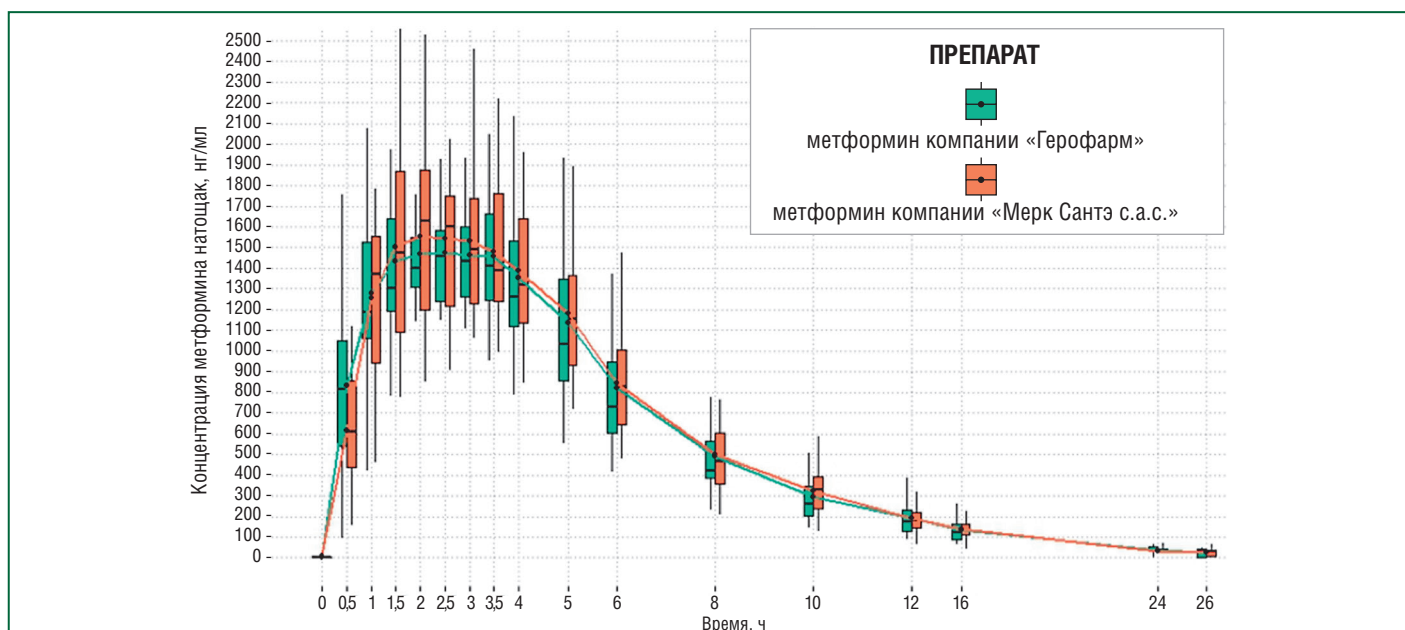
### Клинические исследования низкомолекулярных ВЛП

Подход к разработке дженериков значительно проще, чем оригинальных препаратов. Не требуются прогнозирование эффективности, изучение механизма действия, подбор терапевтических доз, модификации пути доставки в организм и т. д., поскольку это уже было сделано на этапе разработки оригинального (референтного) препарата.

Тем не менее для выпуска препарата производитель должен предоставить доказательства того, что дженерик также эффективен и безопасен, как оригинальный препарат. Для этого нужно последовательно подтвердить идентичность структуры действующего вещества (ДВ) и биоэквивалентность (эквивалентную биодоступность) препаратов [10].

Подтверждение структуры ДВ для сахароснижающих препаратов, например, метформина, как и для остальных малых молекул, полученных химическим синтезом, как правило, не вызывает проблем. Во-первых, чаще всего все реакции синтеза препарата после окончания действия патента становятся общедоступными, что позволяет воспроизвести оригинальный препарат [11]. Во-вторых, при современном уровне развития аналитических методов (например, высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с тандемной масс-спектрометрией или аналогичные методики) конечный продукт с высокой степенью точности может быть сравнен с оригиналом, что в результате и служит основой доказательности идентичности ДВ препаратов [12].

На следующем этапе необходимо доказать биоэквивалентность препаратов. Лекарственные средства биоэквивалентны тогда, когда обладают схожей биодоступностью, т. е. одинаковой степенью и кинетикой адсорбции из лекарственного препарата с последующей доступностью в месте своего действия. Если это так, то и действовать они будут одинаково, поскольку эффективность лекарственного препарата в первую очередь определяет содержащееся в нем



**Рис. 2.** Усредненные ФК кривые концентрации метформина компании «Герофарм» и метформина компании «Мерк Сантэ с.а.с.» в плазме крови добровольцев (нанограмм/мл)

**Таблица 1.** Основные ФК параметры метформина после приема препарата компании «Герофарм» (Т) и компании «Мерк Сантэ с.а.с.» (Р)

Параметр	Отношение (Т/Р)	Границы 90% доверительного интервала		Допустимые значения, %	Биоэквивалентны?
		Верхняя	Нижняя		
Прием натощак					
AUC <sub>0-t</sub>	1,02	93,95%	110,10%	80,00–125,00	ДА
C <sub>max</sub>	1,01	94,25%	107,53%		
Прием после еды					
AUC <sub>0-t</sub>	0,96	87,87%	105,49%	80,00–125,00	ДА
C <sub>max</sub>	1,00	92,35%	109,14%		

**Примечание:** исследование было проведено при приеме препаратов натощак и после еды. Это дало полную информацию о том, как ведет себя препарат в обоих состояниях.

ДВ [5]. ДВ Глюкофажа – метформин (метформина гидрохлорид), который, попадая в организм, оказывает терапевтическое действие, в результате чего достигается снижение уровня глюкозы в крови.

Биодоступность препарата в основном определяется качественным и количественным составом вспомогательных веществ [13]. В зависимости от вспомогательных веществ таблетка может раствориться в желудочно-кишечном тракте раньше или позже, чем оригинальный препарат. Кроме того, вспомогательные вещества могут блокировать всасывание ДВ, действуя на стенку желудочно-кишечного тракта. В результате существует высокий риск получения разных концентраций ДВ в крови, сопровождающийся снижением терапевтического эффекта (если концентрации ДВ дженерика ниже оригинального) или токсическим действием (если концентрации ДВ дженерика выше оригинального). Если биодоступность существенно не отличается, то препараты признаются биоэквивалентными. По этой причине все возможности влияния вспомогательных веществ препарата должны быть тщательно проанализированы на этапе разработки.

На основании известных ФК данных выбираются временные точки забора крови для определения ДВ. Точное количество добровольцев (от 18 до 50 и более) рассчитывается на основании варибельности препаратов [14]. Также определяется, следует провести исследование натощак или после еды. Как правило, проводят в одном состоянии (натощак), этого достаточно с регуляторной точки зрения. Тем не менее пища или ее отсутствие могут по-разному влиять на биодоступность препаратов, что особо важно учитывать для антидиабетических средств [15].

Добровольцы, соответствующие критериям включения/невключения, получают один из препаратов (тестируемый препарат – дженерик или препарат сравнения – оригинальный/референтный), и по определенным временным точкам (15–20 точек) производится забор крови для анализа концентрации ДВ в течение 24–48 или 2 ч. Точки забора крови специально рассчитываются для дальнейшей точной оценки концентраций препарата в крови. Общий объем кровопотери за исследование обычно не превышает 350 мл.

По результатам анализа данных лаборатории строят усредненный график ФК профиля препаратов и рассчитывают основные ФК показатели: AUC (площадь под ФК кривой концентрация – время) и C<sub>max</sub> – максимальная концентрация препарата. Для признания препаратов биоэк-

**Таблица 2.** Сравнение дженериков и биосимиляров

Параметры	Дженерики	Биоаналоги
Характеристика продукта	Малые молекулы	Большие сложные молекулы
Размер	25–100 атомов	2500–25 000 атомов
Стоимость разработки (долл.)	2–3 млн	75–200 млн
Время разработки	2–3 года	7–8 лет
Клинические исследования	Биоэквивалентность	Сравнительная ФК/ФД, эффективность, безопасность (иммуногенность)
Количество субъектов КИ	20–50–70	~ 500
Производство	Химический синтез	Генная инженерия Клеточные линии
Характеризация продукта	Хорошо охарактеризован	Сложно поддается полному охарактеризовыванию
Очистка и возможность контаминации	Легко очистить, контаминации можно избежать, легко выявить и обычно легко устранить	Сложный процесс очистки, высокая вероятность контаминации, сложно выявить и устранить

вивалентными доверительные интервалы отношений AUC и C<sub>max</sub> тестируемого препарата (Т) к референтному (Р) препарату должны укладываться в допустимые интервалы (чаще всего от 80 до 125) [10]. Кроме того, следует учитывать и само отношение Т/Р. Оно показывает, насколько близок дженерик к воспроизведенному препарату. При отношении «1» препараты практически идентичны. Правда, стоит отметить, что отношение «1» не всегда наблюдается даже при сравнении разных серий оригинального препарата между собой. На рисунке 2 и в таблице 1 приведены данные исследования биоэквивалентности препарата метформин компании «Герофарм» с препаратом сравнения метформин компании «Мерк Сантэ с.а.с.». Из приведенных данных видно, что ФК профили как графически, так и объективно совпадают с таковыми референтного препарата, что позволяет сделать вывод об их биоэквивалентности.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЛП НА ПРИМЕРЕ БИОАНАЛОГОВ (БИОСИМИЛЯРОВ) ИНСУЛИНА

Воспроизведение биологических препаратов (пептидов, полипептидов, белков) – намного более сложный процесс по сравнению со *small molecules* [16–20]. Это исходит из сложности как структуры биологической молекулы, так и технологического процесса ее получения. В таблице 2 приведены основные отличия дженериков от биосимиляров.

В соответствии с этим отличаются и программы КИ. Для успешного выведения на рынок биоаналогов, например, линейки инсулинов (генно-инженерные инсулины человека и аналоги инсулина человека), необходимо провести комплекс испытаний, которые доказывают их эффективность и подобие (эквивалентность) оригинальному препарату. При этом изучение и сравнение проводятся поэтапно. Цель таких сравнительных исследований – выявить отличия от оригинальных препаратов. Если на определенном этапе существенно значимых различий не выявляется, то препарат переходит на следующий уровень изучения [21].

На первом этапе необходимо доказать отсутствие различий физико-химических свойств разрабатываемого инсулина и оригинального препарата. Проводится изучение состава, физических свойств, первичной, вторичной и третичной структуры, родственных соединений и примесей, производственных примесей, N- и C-концевых последовательностей, свободных SH-групп и дисульфидных мостиков и т. д. После этого на втором этапе проводятся *in vitro* фармакодинамические исследования. Среди них – связывание с инсулиновыми рецепторами (в т. ч. кинетика включения-выключения), биологическая активность: аутофосфорилирование рецептора и метаболическая активность. Для изучения метаболической активности применяются методы образования гликогена, липогенез, ингибирование стимулированного липолиза, транспорт глюкозы и т. д. На третьем этапе проводится изучение биосимиляров инсулина на человеке – КИ.

Цель КИ – доказать эффективность и безопасность применения биосимиляров инсулина у человека. Как правило, проводятся 2 исследования: 1) изучение фармакологии инсулина, результаты которой могут быть экстраполированы на эффективность, 2) изучение иммуногенности и безопасности инсулина.

«Золотым стандартом» изучения фармакологии инсулина является проведение гиперинсулинемических эугликемических клэмпов [3, 22–25]. Проведение клэмпов обязательно для выведения препаратов инсулина на рынок в Европе, США и других странах с высоким уровнем регуляторных требований. В таком клэмп-исследовании в условиях стационара под присмотром команды врачей-исследователей добровольцам (здоровым или больным СД 1-го типа) вводится поочередно с перерывом в 1–2 нед. тестируемый и референтный инсулин. Задачей такого рода исследований является удержание уровня гликемии в определенном диапазоне независимо от введенного препарата. После начала действия инсулина у добровольца начинает снижаться уровень глюкозы в плазме крови. Для того чтобы не допустить падения до неприемлемого уровня и «зажать» уровень глюкозы крови в определенных рамках, исследователь начинает внутривенное введение глюкозы с определенной скоростью. По мере усиления действия инсулина (вплоть до достижения пика действия) скорость инфузии глюкозы (СИГ) увеличивается. Основная задача клинической ко-

манды при этом – поддерживать уровень глюкозы крови в заранее заданных пределах, например, 4,5–5,5 ммоль/л. Когда инсулин прекращает свое действие, исследователь постепенно снижает СИГ до полной отмены.

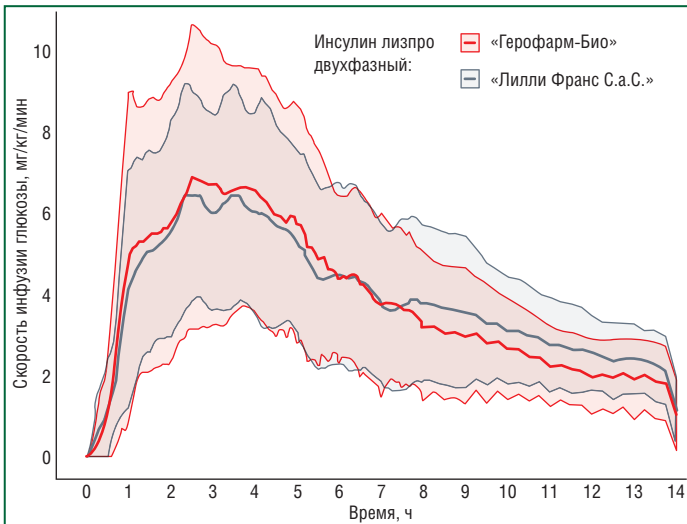
Изменение СИГ на фоне введенного инсулина отражает выраженность его действия. Основными изучаемыми фармакодинамическими параметрами будут: площадь под ФД-кривой «время – эффект» (СИГ) с момента введения до окончания клэмп-исследования в момент  $t$  (СИГ- $AUC_{0-t}$ ) для ультракоротких и коротких инсулинов, площадь под кривой СИГ для времени интервала дозирования (СИГ- $AUC_{0-t}$ ) для базальных и средней продолжительности действия инсулинов, а также максимальная СИГ (СИГ $_{max}$ ) для ультракоротких, коротких и средней продолжительности действия инсулинов. Другими значимыми конечными ФД показателями являются: время начала действия и время достижения максимальной СИГ (ТСИГ $_{max}$ ) для препаратов инсулина и аналогов инсулина человека ультракороткого, короткого и средней продолжительности действия и СИГ- $AUC$  за определенные временные промежутки, имеющие значение для соответствующего препарата инсулина.

Параллельно проводятся заборы крови у добровольцев для определения концентрации инсулина в крови (ФК). Основные конечные ФК показатели в зависимости от типа изучаемого инсулина:  $AUC_{0-t}$  – площадь под ФК-кривой «концентрация – время» с момента введения до окончания клэмп-исследования в момент  $t$  или  $AUC_{0-t}$  – площадь под ФК-кривой «концентрация – время» для времени интервала дозирования;  $C_{max}$  – максимальная концентрация инсулина в плазме крови. Дополнительные конечные ФК показатели:  $AUC_{0-\infty}$  – площадь под ФК-кривой «концентрация – время», экстраполированная на бесконечное время; частичные  $AUC$  (имеющие значение для соответствующего инсулина);  $T_{max}$  – время достижения максимальной концентрации инсулина в плазме крови;  $T_{1/2}$  – период полувыведения инсулина из плазмы крови.

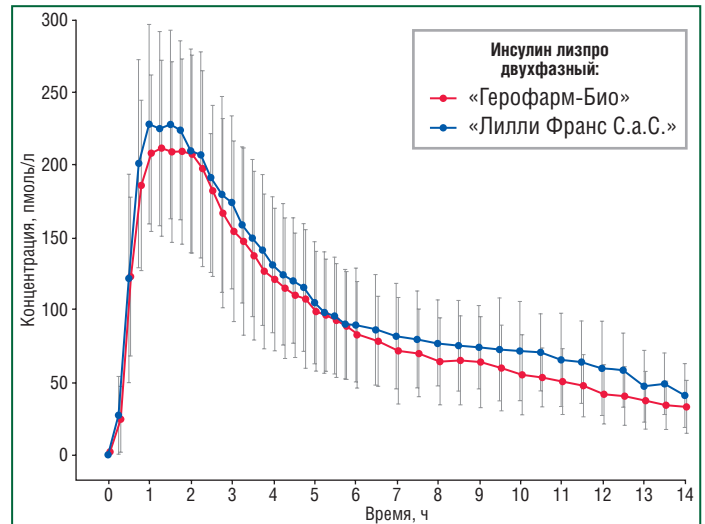
Таким образом, в одном исследовании на одной популяции в 20–50 человек одновременно изучаются зависимость «концентрация – время» и «эффект – время» тестируемого и референтного инсулинов. Это позволяет с высокой точностью изучить действие инсулина и доказать его аналогичность референтному препарату. При этом полученные ФК и ФД профили инсулина экстраполируются на в/в путь введения, если он предусмотрен для данного препарата инсулина или аналога инсулина человека, проведения дополнительных отдельных фармакологических исследований при его в/в введении не требуется [21, 25].

Клэмпы – технически сложные и наукоемкие исследования, для проведения которых необходимы глубокие знания физико-химических и биологических свойств продукта, клинической фармакологии, регуляторных требований и стандартов проведения КИ. Все клэмпы должны проводиться высококвалифицированными профессионалами в профильных клиниках. Инсулины компании «Герофарм» проходят изучение их фармакологических свойств в ведущих клиниках РФ: ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Москва) и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург). Компания осуществляет значительные инвестиции в обучение и техническое оснащение клинических центров для проведения клэмпов на уровне мировых стандартов.

На данный момент (январь 2018 г.) были успешно окончены клэмпы следующих препаратов: инсулин лизпро, рас-



**Рис. 3.** ФК препаратов инсулин лизпро двухфазный «Герофарм-Био» и «Лилли Франс С.а.С.»



**Рис. 4.** ФК препаратов инсулин лизпро двухфазный «Герофарм-Био» и «Лилли Франс С.а.С.»

твор для подкожного введения, инсулин лизпро двухфазный 25, суспензия для подкожного введения, инсулин человеческого генно-инженерный микс 30/70, суспензия для подкожного введения. На рисунках 3, 4 и в таблице 3 представлены сравнительные ФК/ФД данные препарата инсулин лизпро двухфазный 25, суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл ОАО «Герофарм-Био» (Россия) и «Лилли Франс С.а.С.» (Франция) с использованием метода гиперинсулинемического эугликемического клэмп на здоровых добровольцах. Из приведенных данных видно, что ФК и ФД профили совпадают с таковыми референтного препарата, что позволяет сделать вывод об их биоэквивалентности. В настоящее время продолжаются клэмп-исследования других форм генно-инженерного инсулина человека и аналогов инсулина.

В соответствии с руководствами изучения биоаналогов 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. В то же время фармакодинамические данные, полученные во время клэмп-исследований, могут быть экстраполированы на эффективность препарата [21, 25].

Изучение безопасности инсулина представляет собой многоцентровые исследования (10–20 центров) с популяцией 150–400 больных СД 1-го или 2-го типа. Больные проходят лечение тестируемым инсулином или соответствующим препаратом сравнения в течение не менее 6 мес. Собирается кровь на изучение титра антител, концентрации инсулина в крови, гликированного гемоглобина. Эти иссле-

дования позволяют окончательно убедиться в безопасности и эффективности препарата для выведения на рынок и рекомендации его применения в рутинной практике [23, 24, 26].

Комплекс КИ в совокупности с предварительным изучением физико-химических свойств и биологической активности позволяет с высокой достоверностью подтверждать эффективность и безопасность линейки инсулинов компании и доказать отсутствие отличий продуктов компании от зарубежных аналогов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в условиях современной доказательной медицины и жестких регуляторных требований препараты для лечения СД, так же как и других заболеваний, должны проходить определенные стадии клинической разработки. Для инновационных препаратов это исследования фармакологии (I фаза), поисковые (II фаза) и подтверждающие (III фаза) исследования, за которыми могут следовать и пострегистрационные. В случае воспроизведенных препаратов КИ зависят от типа ВЛП. Это могут быть исследования биоэквивалентности (для низкомолекулярных ВЛП – дженериков) или полноценные исследования фармакологии с последующими подтверждающими исследованиями (для высокомолекулярных ВЛП – биоаналогов). Данный подход позволяет и разработчику, и врачебному сообществу, и пациентам быть уверенными в высоком качестве препарата, которое выражается в его высокой эффективности и безопасности.

**Таблица 3.** Основные ФК/ФД параметры препаратов инсулин лизпро двухфазный «Герофарм-Био» и «Лилли Франс С.а.С.»

	N	«Герофарм-Био» 25 (Т)	N	«Лилли Франс С.а.С.» (Р)	Отношение Т/Р [90% ДИ]/[95% ДИ]
<b>ФК</b>					
$C_{max}$ , пмоль/л	45	238,75 ± 64,30	45	256,61 ± 69,79	0,94 [87,75; 99,90]
$AUC_{0-12}$ , (пмоль/л) × ч	45	1214,74 ± 375,89	45	1347,28 ± 396,74	0,90 [83,76; 96,98]
<b>ФД</b>					
$СИГ_{max}$ , мг/кг/мин	45	8,67 ± 3,78	45	8,28 ± 2,97	1,02 [93,33; 111,06]
$AUC_{СИГ 0-12}$ , (мг/кг) × 60	45	49,21 ± 21,68	45	49,78 ± 18,81	0,95 [85,66; 105,48]

## Литература

- European Medicines Agency. Note for guidance on general considerations for clinical trials (CPMP/ICH/291/95) / URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002877.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002877.pdf) (дата обращения: 06.02.2018).
- Friedman L.M., Furberg C.D., DeMets D.L. et al. Fundamentals of Clinical Trials. Fifth Edition. Springer International Publishing Switzerland 2015. 550 p.
- Руководство по экспертизе лекарственных средств / под ред. Миронова А.Н., Кукеса В.Г., Меркулова В.А. и др. (Том II). М.: Гриф и К, 2013. Глава 2. Выявление и оценка нежелательных реакций на лекарственные средства для медицинского применения. С. 63–84 [Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennykh sredstv / pod red. Mironova A.N., Kukesa V.G., Merkulova V.A. i dr. (Tom II). M.: Grif i K, 2013. Glava 2. Vyyavleniye i otsenka nezhelatel'nykh reaktsiy na lekarstvennyye sredstva dlya meditsinskogo primeneniya. S. 63–84 (in Russian)].
- European Medicines Agency. Benefit-risk methodology project: Work package 2 report EMA/549682/2010 / URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/10/WC500097750.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/10/WC500097750.pdf) (дата обращения: 06.02.2018).
- Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [Federalnyi zakon Rossiiskoi Federacii ot 12 aprelya 2010 g. № 61-FZ «Ob obratschenii lekarstvennykh sredstv» (in Russian)].
- Role of eurasian economic commission in global clinical research and development // International Journal of Current Research. 2017. Vol. 9(9). P. 58788–58792.
- Tan X., Hu J. Evogliptin: a new dipeptidyl peptidase inhibitor for the treatment of type 2 diabetes // Expert opinion on pharmacotherapy. 2016. Vol. 17(9). P. 1285–1293.
- Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes // The Lancet. 2006. Vol. 368(9648). P.1696–1705.
- Barnett A.H. The role of GLP1 mimetics and basal insulin analogues in type 2 diabetes mellitus: guidance from studies of liraglutide // Diabetes, Obesity and Metabolism. 2012. Vol. 14(4). P. 304–314.
- Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены решением Совета Евразийской экономической комиссии № 85 от 03.11.2016 г.) / URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207405](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207405) (дата обращения: 06.02.2018) [Pravila provedeniya issledovaniy bioekvivalentnosti lekarstvennykh preparatov v ramkakh Yevraziyskogo ekonomicheskogo soyuza (utverzheny resheniyem Soveta Yevraziyskoy ekonomicheskoy komissii №85 ot 03.11.2016 g.) (in Russian)].
- Bohuon C. Metformin 2-(p-chlorophenoxy)-2-methylpropionate. U.S. Patent No. 4,080,472. 21 Mar. 1978.
- Ranetti M.C., Ionescu M., Hinescu L. et al. Validation of a HPLC method for the simultaneous analysis of metformin and gliclazide in human plasma // Farmacia. 2009. Vol. 57(6). P. 728–735.
- Chen M.L., Straughn A.B., Sadrieh N. et al. A modern view of excipient effects on bioequivalence: case study of sorbitol // Pharm Res. 2007. Vol. 24(1). P. 73–80.
- Талибов О.Б. Использование адаптивного дизайна в исследованиях биоэквивалентности (обзор) // Вестник Росздравнадзора. 2015. № 2. С. 31–34 [Talibov O.B. Ispol'zovanie adaptivnogo dizaina v issledovaniyah bioekvivalentnosti (obzor) // Vestnik Roszdravnadzora. 2015. № 2. S. 31–34 (in Russian)].
- Глюкофаж Лонг, инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения / URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=d246470e-2463-4d40-b894-d0c4fd398b36&t=b005a1bb-5bf3-40d7-a402-0f24bce64deb](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d246470e-2463-4d40-b894-d0c4fd398b36&t=b005a1bb-5bf3-40d7-a402-0f24bce64deb) (дата обращения: 06.02.2018) [Glyukofaj Long, instrukcii po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya (in Russian)].
- Шестакова М.В., Викулова О.К. Биосимиляры: презумпция виновности? // Сахарный диабет. 2011. Т. 14. Вып. 4. С. 91–99 [Shestakova M.V., Vikulova O.K. Biosimilars: presumption of guilt // Diabetes mellitus. 2011. T. 14. Vyp. 4. S. 91–99 (in Russian)].
- Ельцова Е.А., Раменская Г.В., Смолярчук Е.А., Бушманова А.В. Биосимиляры — препараты будущего // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2015. Вып. 1. С. 12–15 [Yel'tsova Ye.A., Ramenskaya G.V., Smolyarchuk Ye.A., Bushmanova A.V. Biosimilary — preparaty budushchego // Farmakokinetika i farmakodinamika. 2015. Vyp. 1. S. 12–15 (in Russian)].
- Franze S., Cilurzo F., Minghetti P. Insulin Biosimilars: The Impact on Rapid-Acting Analogue-Based Therapy // BioDrugs. 2015. Vol. 29(2). P. 113–121.
- Heinemann L., Khatami H., McKinnon R., Home P. An overview of current regulatory requirements for approval of biosimilar insulins // Diabetes Technol Ther. 2015. Vol. 17. P. 510–526.
- Davies M., Dahl D., Heise T. et al. Introduction of biosimilar insulins in Europe // Diabet Med. 2017. Vol. 34(10). P. 1340–1353.
- European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005\_Rev. 1. 2015/ URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/03/WC500184161.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184161.pdf) (дата обращения: 06.02.2018).
- Проскурина И.А., Майоров А.Ю., Горячев Д.В., Бунятян Н.Д. Современные подходы к оценке фармакокинетики и фармакодинамики биоподобных генно-инженерных препаратов человеческого инсулина и аналогов инсулина человека в рамках I фазы клинического исследования // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. Вып. 3. С. 251–259 [Proskurina I.A., Mayorov A.YU., Goryachev D.V., Bunyatyan N.D. Sovremennyye podkhody k otsenke farmakokinetiki i farmakodinamiki biopodobnykh genno-inzhenernykh preparatov chelovecheskogo insulina i analogov insulina cheloveka v ramkakh I fazy klinicheskogo issledovaniya // Sakharnyy diabet. 2016. T. 19. Vyp. 3. S. 251–259 (in Russian)].
- Руководство по экспертизе лекарственных средств / под ред. Миронова А.Н., Кукеса В.Г., Меркулова В.А. и др. (Том IV). М.: Полиграф-Плюс, 2014. Глава 3. Разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих в качестве фармацевтической субстанции генно-инженерный инсулин человека или аналоги инсулина человека. С. 54–75 [Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennykh sredstv / pod red. Mironova A.N., Kukesa V.G., Merkulova V.A. i dr. (Tom IV). M.: Poligraf-Plyus, 2014. Glava 3. Razrabotka bioanalogichnykh (biopodobnykh) lekarstvennykh preparatov, soderzhashchikh v kachestve farmatsevticheskoy substantsii genno-inzhenernyy insulin cheloveka ili analogi insulina cheloveka. S. 54–75 (in Russian)].
- Миронов А.Н., Горячев Д.В., Проскурина И.А., Меркулов В.А. Экспертные подходы к оценке отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения биоаналогичных препаратов генно-инженерного человеческого инсулина и его аналогов // Вестник НЦЭСМП. 2014. Вып. 3. С. 3–8 [Mironov A.N., Goryachev D.V., Proskurina I.A., Merkulov V.A. Ekspertnyye podkhody k otsenke otnosheniya ozhidayemoy pol'zy k vozmozhnomu risku primeneniya bioanalogichnykh preparatov genno-inzhenernogo chelovecheskogo insulina i yego analogov // Vedomosti NTSESMP. 2014. Vyp. 3. S. 3–8 (in Russian)].
- Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (утверждены решением Совета Евразийской экономической комиссии № 89 от 03.11.2016 г.) / URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207925](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207925) (дата обращения: 06.02.2018) [Pravila provedeniya issledovaniy biologicheskikh lekarstvennykh sredstv Yevraziyskogo ekonomicheskogo soyuza (utverzheny resheniyem Soveta Yevraziyskoy ekonomicheskoy komissii № 89 ot 03.11.2016 g.) (in Russian)].
- Heinemann L., Home P.D., Hompesch M. Biosimilar insulins: guidance for data interpretation by clinicians and users // Diabetes Obes Metab. 2015 Vol. 17(10). P. 911–918.