Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование безопасности (иммуногенности) и эффективности препаратов GP40041 и Хумулин® НПХ

Залевская А.Г.[1,2], Мосикян А.А.[3], Афонькина О.В.[3], Драй Р.В.[3]

[1] — *СПБ ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург, Россия*

[2] — *ФГБУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия*

[3] — *ГК «ГЕРОФАРМ», г. Санкт-Петербург, Россия*

Аннотация. *Обоснование.* Лекарственный препарат (ЛП) GP40041 является биоаналогом оригинального ЛП Хумулин® НПХ, зарегистрирован и разрешён к применению в Российской Федерации с 2004 г. В связи с изменением нормативных требований к программе разработки биоаналоговых инсулинов человека были проведены дополнительные клинические испытания (КИ), в том числе данное сравнительное исследование иммуногенности. *Цель.* Продемонстрировать сопоставимую иммуногенность, безопасность и эффективность лекарственных препаратов GP40041 и Хумулин® НПХ. *Методы.* 1:1 рандомизировали 201 пациента с сахарным диабетом 2-го типа: 103 пациента получали GP40041, 98 — Хумулин® НПХ. Исследование состояло из этапа титрации (4 недели) и этапа терапии стабильными дозами (24 недели). Первичная конечная точка — концентрация антител к инсулину человека и изменение этого показателя по сравнению с исходным значением на 12-й и 24-й неделе лечения. Конечные точки эффективности: изменение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), изменение потребности в инсулине относительно исходных значений на 24-й неделе лечения и гликемии натощак на 12-й и 24-й неделе относительно исходного уровня. *Результаты.* Не было получено статистически значимых различий по показателям иммуногенности между группами GP40041 и Хумулин® НПХ ни в одной из временных точек. Динамика HbA_{1c} и доз инсулина статистически не различались между группами. Оба препарата хорошо переносились. Количество нежелательных явлений было сопоставимо между группами. Количество эпизодов гипогликемии между группами не отличалось, все они были лёгкими и возникали преимущественно в дневное время. *Заключение.* В настоящем исследовании продемонстрирована сопоставимая иммуногенность, безопасность и эффективность препарата GP40041 и Хумулин® НПХ.

Ключевые слова: НПХ-инсулин; сахарный диабет; инсулин; HbA1c; иммуногенность; биоаналог; клиническое исследование

Для цитирования:
Залевская А.Г., Мосикян А.А., Афонькина О.В., Драй Р.В. Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование безопасности (иммуногенности) и эффективности препаратов GP40041 и Хумулин® НПХ // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №1. — С.45—56. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10063.

Evaluation of immunogenicity, efficacy and safety of GP40041 compared to Humulin® NPH in patients with type 2 diabetes mellitus

Zalevskaya AG[1,2], Mosikian AA[3], Afonkina OV[3], Drai RV[3]

[1] — Multidisciplinary City Hospital No. 2, St.-Petersburg, Russia

[2] — Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia

[3] — Geropharm, Pharmaceutical Company, St.-Petersburg, Russia

Abstract. *Background.* GP40041 is a biosimilar to Humulin® NPH. GP40041 is registered and administrated in Russia since 2004. However, due to changes in the regulatory requirements for biosimilar insulin development programme, we have conducted additional clinical trials of GP40041 including a comparative clinical trial of immunogenicity of biosimilar GP40041 and reference drug Humulin® NPH. *Aims.* To demonstrate a non-inferior immunogenicity, and comparable safety and efficacy of GP40041 compared to Humulin® NPH. *Materials and methods.* 201 patients with T2DM were recruited at 14 centers. We randomly assigned patients 1:1 to receive Humulin® NPH (98 patients, the active control group) or GP40041 (103 patients). The trial included 2 parallel groups of T2DM patients, who received insulin for 28 weeks: 4 weeks of titration period and 24 weeks of treatment period. The primary endpoint was the anti-insulin antibody concentration and its change at Week 12 and 24 as compared to baseline. The secondary endpoint was change in glycated hemoglobin (HbA_{1c}) level, insulin daily dose and fasting plasma glucose (FPG) concentrations at Week 24 as compared to baseline. *Results.* There was no statistically significant difference in terms of immunogenicity endpoints between GP40041 and Humulin® NPH groups. There was no difference in the change of HbA_{1c} level and insulin dose after treatment between both groups. Both drugs were well tolerated. Adverse effects were comparable between

treatment groups. All hypoglycemic episodes were light and the most of the episodes were registered during daytime. Frequency of hypoglycemic episodes was comparable between GP40041 and Humulin® NPH groups. *Conclusions.* GP40041 is comparable to Humulin® NPH in T2DM patients in terms of immunogenicity, safety and efficacy.

Keywords: insulin NPH; insulin; diabetes mellitus; HbA1c; immunogenicity; biosimilar; clinical trial

For citations:

Zalevskaya AG, Mosikian AA, Afonkina OV, Drai RV. Evaluation of immunogenicity, efficacy and safety of GP40041 compared to Humulin® NPH in patients with type 2 diabetes mellitus. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;1:45—56. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10063.

Введение

Прогресс медицинских технологий и увеличение их доступности позволили значительно снизить смертность по всему миру: наибольший успех был достигнут в борьбе с инфекционными заболеваниями, несколько меньший — в борьбе со злокачественными новообразованиями и сердечно-сосудистой смертностью. Однако на фоне общей положительной динамики прослеживается негативная тенденция: увеличение смертности от сахарного диабета (СД) — рост на 9,0 % за период с 1990 по 2013 гг., и хронической болезни почек (ХБП) — рост на 36,9 % за период с 1990 по 2013 гг. При этом в структуре причин смертности от ХБП наибольший прирост (на 106,5 % за период с 1990 по 2013 гг.) демонстрирует диабетическая нефропатия, одно из осложнений СД [1]. В 2017 г. количество людей, страдающих СД, достигло 425 млн чел., что составляет 8,8 % взрослого населения планеты [2]. При этом в структуре СД среди взрослого населения (≥20 лет) преобладает сахарный диабет 2-го типа (СД2) — 87-91% [3].

Все эти десятилетия также развивалась терапия СД: появлялись новые классы препаратов: тиазолидиндионы — в конце 1990-х гг., агонисты рецепторов глюкогоноподобного пептида-1 — в 2005 г. [4], ингибиторы дипептидилпептидазы-4 — в 2006 г., ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа — в 2012 г. [5]; были разработаны рекомендации по ведению пациентов, ключевым пунктом которых является индивидуальная гликемическая цель [6, 7]. Тем не менее в США 48 % пациентов с СД имеют уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) >7 %, а 13 % имеют HbA_{1c} >9 % [8, 9]. С целью достижения оптимального уровня HbA_{1c} специалисты начинают раньше включать в комбинированную терапию препараты инсулина. Всё это привело к тому, что в 2015 г. около 30 % пациентов с СД2 получали комбинированную терапию, одним из компонентов которой был инсулин [10].

Начинать инсулинотерапию у пациентов с СД2 предпочтительнее с базальных инсулинов, так как режим их дозирования более прост, а относительный риск нежелательных реакций меньше, чем у прандиальных инсулинов [11, 12]. В Российской Федерации (РФ) зарегистрировано множество препаратов инсулина, из которых в качестве базального могут применяться как генно-инженерные инсулины человека (ГИИЧ), так и аналоги человеческого инсулина длительного действия. Однако последние имеют существенно более высокую стоимость, что объясняет наибольший спрос в развивающихся странах на генно-инженерные человеческие НПХ-инсулины [13].

НПХ-инсулины долгое время были стандартом базального инсулина. Более современные аналоги длительного действия сравнивались именно с этим инсулином и показали идентичную ему эффективность в отношении достижения целевых значений гликированного гемоглобина [14, 15]. НПХ-инсулин — это нерастворимый инсулин, полученный путём кокристаллизации инсулина с цинком в присутствии полиаргининового протамина в равном соотношении при нейтральном pH. Такая модификация инсулина позволяет замедлить его всасывание из подкожной клетчатки и, соответственно, увеличить время действия препарата [16].

ГИИЧ — это биологические лекарственные препараты. Лекарственный препарат (ЛП) GP40041 является биоаналогом оригинального ЛП Хумулин® НПХ, зарегистрирован и разрешён к применению в РФ с 2004 г. В связи с изменением нормативных требований к программе разработки инсулинов человека для подтверждения биоподобности оригинальным препаратам [17] для ЛП GP40041 были проведены дополнительные клинические испытания (КИ), в том числе данное сравнительное исследование иммуногенности биоаналога и оригинального ЛП. Исследования иммуногенности необходимы при регистрации любого биологического ЛП, в том числе биоаналогового, поскольку биологические ЛП являются белками и способны вызывать образование антител, потенциально влияющих на безопасность и эффективность ЛП. Для доказательства не большей иммуногенности биоаналогов инсулина по сравнению с оригинальными ЛП инсулина достаточно проведения КИ длительностью 6 месяцев для каждого участника КИ [17].

В сравнительных исследованиях иммуногенности биоаналогового и оригинального инсулинов дополнительно изучается сравнительная эффективность исследуемых ЛП. Однако эта конечная точка является второстепенной, поскольку HbA_{1c} (наиболее часто используемая конечная точка эффективности) считается недостаточно чувствительным для выявле-

ния потенциальных клинически значимых различий между двумя инсулинами, а сопоставимая эффективность доказывается в КИ с использованием метода эугликемический гиперинсулинемический клэмп на основании значительно более чувствительных данных фармакодинамики.

Цель

Продемонстрировать, что иммуногенность и эффективность лекарственных препаратов GP40041, суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия), и Хумулин® НПХ, суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл («Лилли Франс», Франция), сопоставима.

Методы

Дизайн исследования. Многоцентровое, открытое, рандомизированное, с активным контролем исследование не меньшей эффективности и безопасности в параллельных группах (2 равные группы с рандомизацией 1:1). Схема дизайна исследования представлена на рис. 1.

Критерии соответствия. *Критерии включения.* В исследование были включены пациенты, подписавшие информированное согласие, мужского и женского пола, с подтверждённым диагнозом СД2, которым показана терапия препаратами инсулина НПХ, уровень HbA_{1c} у которых ≥6,5 %, но ≥12 %, индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 35 кг/м^2 включительно. Все включённые пациенты подтвердили согласие применять адекватные методы контрацепции.

Критерии невключения. (1) Лица младше 18 лет на момент подписания информированного согласия. (2) Беременные и кормящие женщины. (3) Лица с необходимостью приёма системных или ингаляционных глюкокортикостероидов, а также любых других препаратов, оказывающих влияние на уровень гликемии. (4) Пациенты, применяющие иммуносупрессивные препараты. (5) Пациенты, имеющие положительные результаты тестов на следующие инфекции: гепатит B, C, ВИЧ -1/2, *Treponema pallidum*. (6) Пациенты, страдающие аллергическими заболеваниями либо (7) имеющие гиперчувствительность к компонентам сравниваемых препаратов. (8) Пациенты с гемоглобинопатией, гемолитической анемией или иными факторами, могущими повлиять на оценку уровня HbA_{1c}. (9) Пациенты с тяжёлыми соматическими заболеваниями, которые могут повлиять на контроль гликемии или препятствовать завершению исследования. (10) Пациенты, имеющие тяжёлые осложнения СД. (11) Пациенты, участвующие в другом клиническом исследовании менее чем за 3 месяца до начала скрининга. (12) Пациенты с острым психическим расстройством или обострением хронического психического заболевания. (13) Пациенты, имевшие наркотическую, лекарственную зависимость, токсикоманию. (14) Пациенты, у которых был получен положительный результат теста на наличие наркотических веществ в моче.

Условия проведения. Исследование было проведено на базе 14 клинических центров, расположенных на территории РФ.

Продолжительность исследования. Исследование состояло из трёх этапов: скрининг (до 2 недель), титрация дозы инсулина (4 недели), лечение стабильными дозами (24 недели + 1 неделя). Таким образом, общая продолжительность исследования для пациента не превышала 31 недели. Схема проведения исследования представлена на рис. 1.

Описание медицинского вмешательства. После рандомизации участников в одну или другую группу лечения для каждого участника начинался период титрации дозы инсулина и затем — период лечения стабильными дозами инсулина. В период титрации

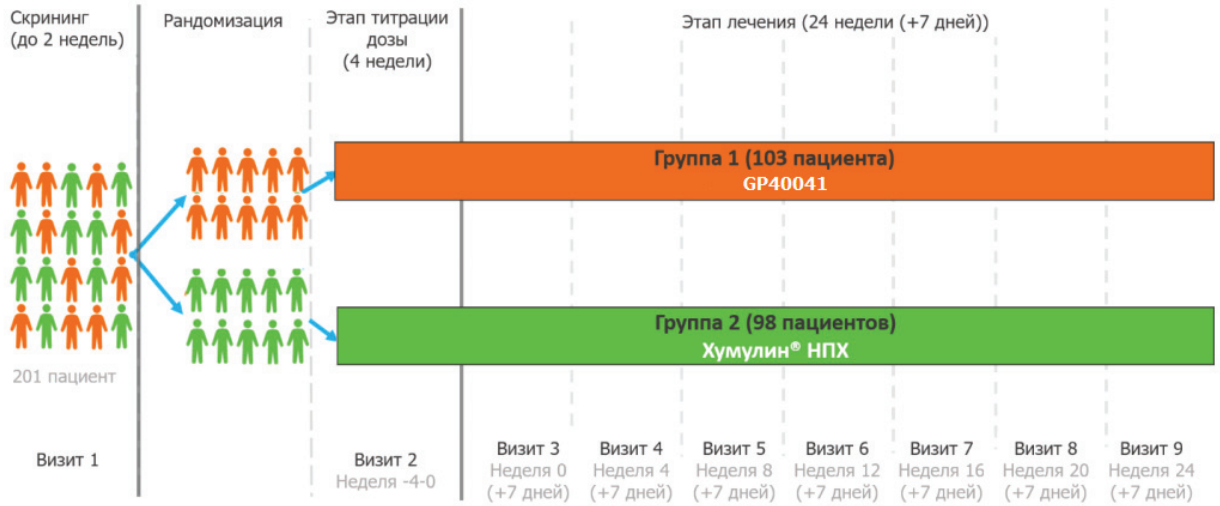

Рис. 1. Схема проведения исследования

(в течение 4 недель) проводился подбор дозы инсулина для достижения оптимального уровня гликемического контроля в соответствии с индивидуальной целью лечения пациента, основываясь на измерениях уровня глюкозы натощак и перед ужином. На протяжении всего периода титрации пациенты продолжали получать пероральную сахароснижающую терапию в той же дозе, в какой получали до включения в исследование. По завершении периода титрации пациенты получали исследуемый препарат инсулина в стабильной дозе в течение 24 недель. Пациенты ежедневно регистрировали введённые дозы исследуемого препарата инсулина и уровень гликемии (не менее чем четырёхкратное определение посредством самоконтроля глюкометром). В течение периода лечения стабильными дозами, не считая визита рандомизации, пациенты 6 раз (1 раз в 4 недели) амбулаторно посещали исследовательский центр, где оценивались жизненно важные показатели, заполнение дневника самоконтроля и регистрировались нежелательные явления. На 3-м, 6-м и 9-м визитах были выполнены лабораторные исследования: клинический, биохимический анализ крови, общий анализ мочи. На 6-м и 9-м визитах также проводилась оценка уровня HbA_{1c}, концентрации антител к инсулину, удовлетворённости лечением (посредством заполнения опросников TRIM-D Device и ITSQ).

Условия досрочного прекращения терапии. Пациент мог досрочно прекратить участие в исследовании, если (1) пациент отозвал информированное согласие; (2) у него развилось серьёзное нежелательное явление, определённо или вероятно связанное с приёмом исследуемых лекарственных препаратов (по шкале ВОЗ); (3) он не соответствовал критериям включения/невключения; (4) у него были зафиксированы нарушения протокола и значительные отклонения от протокола; (5) у него возникла необходимость применения препаратов, которые могут затруднить интерпретацию полученных в ходе исследования данных; (6) он отказывается следовать процедурам протокола; (7) у пациентки женского пола наступила беременность.

Основной исход исследования. Первичной конечной точкой иммуногенности в настоящем исследовании являлась концентрация антител к инсулину человека и изменение показателя по сравнению с исходными величинами на 12-й и 24-й неделе лечения.

Дополнительно в рамках оценки иммуногенности были проанализированы:

- доля пациентов по группам, у которых были достигнуты критерии иммунного ответа;
- доля пациентов по группам, у которых были достигнуты критерии клинически значимого иммунного ответа.

Критериями возникновения иммунного ответа будут считаться следующие события:

- Появление концентрации антител к инсулину человека >10 Е/мл — для пациентов без антител на визите 1 (<10 Е/мл);
- Увеличение концентрации антител к инсулину человека на 30 % — для пациентов с наличием антител на визите 1 (>10 Е/мл).

Критерии клинически значимого иммунного ответа:

- Повышение концентрации антител к инсулину человека в 4 раза и более по сравнению с исходным уровнем на визите 1;
- Появление антител к инсулину человека (>10 Е/мл) у тех пациентов, у которых антитела не регистрировались исходно.

Дополнительно производилась оценка влияния образования антител на изменение уровня HbA_{1c} и дозу инсулина.

Дополнительные исходы исследования. Оценка эффективности проводилась по следующим показателям: (1) изменение HbA_{1c} относительно исходных значений через 24 недели инсулинотерапии; (2) изменение уровня глюкозы плазмы натощак относительно исходного уровня на визите 3, 6 и 9; (3) изменение в средней суточной дозе инсулина (ЕД и ЕД/кг) на заключительном визите относительно начала периода лечения.

Также оценивалась удовлетворённость лечением инсулином и удобство использования исследуемых шприц-ручек: удовлетворённость лечением инсулином оценивалась по общему уровню удовлетворённости по данным опросника ITSQ, удовлетворённость использованием шприц-ручек Ринастра® и КвикПен™ оценивалась по общему уровню удовлетворённости по данным опросников ITSQ и TRIM-D Device.

Вторичными точками безопасности являлись: (1) частота возникновения эпизодов гипогликемии (уровень глюкозы плазмы <3,9 ммоль/л) — данная конечная точка была дополнительно проанализирована по степени тяжести эпизодов, наличию симптомов и времени начала эпизода; (2) изменение среднего значения ИМТ относительно исходного уровня; (3) частота и тяжесть возникновения нежелательных явлений; (4) частота возникновения местных реакций в месте инъекций; (5) изменения жизненно важных показателей относительно исходного уровня; (6) изменения показателей лабораторных анализов относительно исходного уровня.

Методы регистрации исходов. Физикальный осмотр и лабораторно-инструментальное обследование пациентов производились по стандартным протоколам.

Суточная доза инсулина (ЕД) была определена путём сложения доз для утренней и вечерней инъекций, определённых врачом-исследователем. Соотношение суточной дозы инсулина и массы тела пациен-

та определяло суточную дозу инсулина на кг массы тела (ЕД/кг).

Общий балл удовлетворённости лечением по данным опросника ITSQ рассчитывался по формуле:

Общий балл удовлетворенности использованием шприц-ручек Ринастра® и КвикПен™ рассчитывался по формуле:

Этическая экспертиза. Условием для проведения клинического исследования являлось Разрешение №162 МЗ РФ от 04.03.2016 г. и одобрение исследования Советом по этике (Заключение заседания Совета по этике № 118 от 02.02.2016 г.). Все основные документы исследования также были представлены в Независимые этические комитеты исследовательских центров, согласно установленным процедурам таких комитетов.

Величина выборки. В настоящее время не установлено правило расчёта размера выборки для проведения сравнительных исследований иммуногенности инсулинов. С целью подтверждения не худшей иммуногенности достигать высокую мощность исследования нет необходимости. Однако размер такого исследования должен однозначно исключить клинически значимое повышение иммуногенности [17]. Тем не менее, в мировой практике принято рассчитывать размер выборки для таких КИ, основываясь на желании доказать гипотезу не меньшей эффективности по показателю изменения HbA_{1c} [17].

Рассчитанное количество пациентов должно обеспечить выявление различия в 0,4 % по уровню HbA_{1c} между группами лечения. Расчёт необходимого количества пациентов был проведён для доказательства гипотезы не меньшей эффективности в следующих предположениях: стандартное отклонение изменения уровня HbA_{1c} относительно исходного по данным схожих исследований равно 1,1 [18], граница не меньшей эффективности — 0,4 %, уровень значимости — 5 % (α, односторонний), мощность — 80 % (1-β) [19].

Рандомизация. Все пациенты, подходящие под критерии соответствия, подверглись стратификационной рандомизации по следующим критериям: по значению гликированного гемоглобина во время скрининга (HbA_{1c} 6,5–7,5 %; HbA_{1c} 7,6–9,0 %; HbA_{1c} >9 %) и по предшествующей терапии инсулином (инсулин-наивные и получавшие ЛП инсулина до включения в исследование).

Рандомизация производилась блочным методом в две группы в соотношении 1:1. Рандомизационный список формировался централизовано. Рандомизационный номер назначался пациенту системой IWRS (interactive web response system) автоматически во время визита рандомизации в ответ на запрос. В соответствии с рандомизационным номером пациенту выдавали тестируемый препарат или препарат сравнения.

Маскирование. Исследование было открытым, маскирование не было предусмотрено.

Статистический анализ. Ковариационный анализ (ANCOVA) был выполнен для изменения уровня HbA_{1c} по отношению к исходным показателям. В качестве ковариантны был выбран исходный уровень показателя HbA_{1c}, в качестве факторов — тип лечения (препарат) и исследовательский центр. Был использован 5 % уровень значимости.

Для анализируемых показателей эффективности и безопасности оценивалась значимость изменений на 24-й неделе относительно исходного уровня внутри каждой группы:

- Сопоставимость исследуемых групп для количественных данных определяли с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни, в зависимости от результатов проверки соблюдения нормальности распределения в каждой из исследуемых групп; для t-критерия Стьюдента в случае неоднородности дисперсий в группах (оцениваемой при помощи теста Ливайна) применяли поправку в расчёте числа степеней свободы по методу Аспина-Уэлча.
- Сравнение категориальных данных исследуемых групп осуществляли с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Для анализа динамики категориальных дихотомических переменных использовали критерий Мак-Немара.

В ходе планирования рандомизации было решено отказаться от стратификации по центру в силу избыточного числа стратификационных факторов. Однако фактор центра был учтён при анализе и включён в модели ANOVA и ANCOVA.

Сравнительный анализ эффективности двух препаратов GP40041 и Хумулин® НПХ проводили на популяции, в отношении которой имелось намерение провести лечение (ITT-популяция); кроме этого, эффективность также изучали на популяции «по протоколу» (PP-популяция).

Анализ безопасности проводили на популяции для анализа безопасности (Safety Analysis Set, SAF): все рандомизированные пациенты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата и имеющие хотя бы одно измерение по точкам безопасности после рандомизации.

Результаты

Объекты (участники) исследования. Для доказательства не большей иммуногенности препарата GP40041 по сравнению с препаратом Хумулин® НПХ требовалось 186 пациентов (по 93 в каждой группе). В связи с процентом выбывания на скрининге, значительно превышавшем запланированные 10 %, а также в связи с тем, что при первоначальном расчёте размера выборки не было учтено возможное досрочное выбывание пациентов из исследования был подан запрос на увеличение количества скринирован-

ных и рандомизированных пациентов. 21.06.2017 г. Департаментом государственного регулирования обращения лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ было разрешено дополнительно скринировать 53 пациента с общим запланированным числом скринированных пациентов 258 человек (с учётом 20 % выбывания на этапе скрининга) и рандомизированных — 207 человек (с учётом 10 % выбывания во время проведения исследования).

Всего были скринированы 235 человек. Скрининг не прошли 34 человека. В исследование был рандомизирован 201 пациент (103 пациента в группу GP40041, 98 пациентов в группу Хумулин® НПХ).

Пациенты были сопоставимы по возрасту (средний возраст составил 62,46 ± 9,01 и 63,58 ± 7,87 года в группах GP40041 и Хумулин® НПХ соответственно, p = 0,348), полу (p = 0,244), наличию или отсутствию предшествующей инсулинотерапии (p = 0,589), наличию антител на скрининге (p = 0,369) и другим характеристикам. Подробная информация по исходным характеристикам групп приведены в табл. 1.

191 пациент (96 (93,20 %) из группы GP40041 и 95 (96,94 %) из группы Хумулин® НПХ) полностью завершил исследование. Причинами досрочного прекращения участия в исследовании были возникновение «нежелательного явления» (3 пациента), «решение субъекта» (2 пациента), «отзыв информированного согласия» (1 пациент), отклонение от протокола и «решение исследователя» (2 пациента), нарушение протокола (1 пациент), «состояние, которое может значительно усложнить контроль гликемии» (1 пациент). Блок-схема с описанием движения пациентов, принявших участие в исследовании, отражена на рис. 2.

Основные результаты исследования. В PP-популяцию для иммуногенности не вошли 15 субъектов (11 и 4 из групп GP40041 и Хумулин® НПХ соответственно). Причинами исключения пациентов из PP-популяции для анализа иммуногенности стали: выбывание из исследования (10 пациентов), использование других препаратов инсулина (2 пациента), использование иммуносупрессивной терапии (1 пациент), нарушение графика визитов (2 пациента).

Таблица 1

Исходные демографические, антропометрические и анамнестические характеристики пациентов

Параметр (среднее ± стд.откл.)	GP40041 (N=103)	Хумулин® НПХ (N=98)	p-value
Возраст, годы	62,46 ± 9,01	63,58 ± 7,87	0,348
Пол			0,244
мужской, n (%)	24 (23,3)	31 (31,63)	
женский, n (%)	79 (76,7)	67 (68,37)	
Вес, кг	84,46 ± 12,92	85,88 ± 11,28	0,406
Рост, см	165,76 ± 8,15	166,81 ± 8,55	0,374
ИМТ, кг/м^2	30,67 ± 3,66	20,84 ± 3,06	0,853
Длительность СД, годы	11,39 ± 6,02	10,79 ± 5,53	0,742
Предшествующая инсулинотерапия*, n (%)	122 (85,9)	123 (88,5)	0,589
Есть	70 (68,0)	71 (72,4)	
Нет	33 (32,0)	27 (27,6)	
Суточная доза инсулина (ЕД)	32,0 ± 20,2	31,3 ± 16,4	0,841
Антитела к инсулину (10 и более ЕД/мл)			0,369
Имеются АТ, n (%)	4 (3,9)	1 (1,0)	
Отсутствуют АТ, n (%)	99 (96,1)	97 (99,0)	
Алкоголь			0,077
Да, n (%)	10 (9,71)	18 (18,37)	
Нет n (%)	92 (89,32)	76 (77,55)	
Употреблял ранее, n (%)	1 (0,97)	4 (4,08)	
Курение			0,240
Да, n (%)	8 (7,77)	9 (9,18)	
Нет, n (%)	92 (89,32)	81 (82,65)	
Курил ранее, n (%)	3 (2,91)	8 (8,16)	

Примечание: * — никто из пациентов, получавших инсулин ранее, не использовал бычий или свиной инсулин.

Динамика концентрации антиинсулиновых антител:

Не было получено статистически значимых различий в концентрациях антител между группами GP40041 и Хумулин® НПХ ни в одной из точек:

- 2,81 [95 % ДИ: 2,11-3,51] Е/мл и 2,01 [95 % ДИ: 2,11-3,51] Е/мл, соответственно — на скрининге (p = 0,064);
- 3,56 [95 % ДИ: 2,63-4,50] Е/мл и 3,43 [95 % ДИ: 1,38-5,48] Е/мл, соответственно — через 12 недель (p = 1,000);
- 4,57 [95 % ДИ: 2,14-7,00] Е/мл и 3,48 [95 % ДИ: 1,52-5,53] Е/мл, соответственно — через 24 недели (p = 0,176).

Разница средних изменений концентрации антиинсулиновых антител к 24-й неделе по сравнению со скринингом составила 0,27 [95 % ДИ: -2,22; 2,76] Е/мл и не была клинически значимой.

При выполнении ковариационного анализа параметра безопасности «изменение концентрации антител» на множестве ITT-популяции (табл. 2) было установлено, что значимый вклад в наблюдаемую вариабельность данных вносит исходный уровень концентрации антител (p < 0,001) и фактор клинического центра. Вклад факторов «препарат» и «визит» являлся статистически незначимым (p = 0,871, p = 0,222 соответственно). Результаты анализа подтверждают отсутствие различий в иммуногенности препаратов GP40041 и Хумулин® НПХ и о стабильности концентрации антител к инсулину в крови между визитами. Результаты, полученные при проведении ковариационного анализа на популяции PP-иммуногенность, совпадают с результатами при анализе на ITT-популяции.

Частота развития иммунного ответа не различалась между группами ни через 12 недель (6 пациентов из 103 в группе GP40041 и 2 пациента из 96 в группе Хумулин® НПХ, p = 0,279), ни через 24 недели (4 пациента из 103 в группе GP40041 и 3 пациента из 96 в группе Хумулин® НПХ, p = 1,000).

Рис. 2. Информация о пациентах, принявших участие в клиническом исследовании

Таблица 2

Результаты ковариационного анализа (ANCOVA) для изменения концентрации антиинсулиновых антител, ITT-популяции

Источник вариации	Сумма квадратов	Среднее квадратичное	F-критерий	p-value
Исходный уровень антиинсулиновых антител	3066,867	3066,867	666,824	0,001
Препарат	0,493	0,493	0,107	0,744
Клинический центр	48,139	4,012	0,872	0,576
Визит	0,022	0,022	0,006	0,940
Пересечение: Препарат и Визит	0,063	0,063	0,016	0,900
Ошибка	1547,802	4,264	---	---

Частота развития клинически значимого иммунного ответа также не различалась между группами ни через 12 недель (5 пациентов из 103 в группе GP40041 и 2 пациента из 96 в группе Хумулин® НПХ, p = 0,444), ни через 24 недели (2 пациента из 103 в группе GP40041 и 3 пациента из 96 в группе Хумулин® НПХ, p = 0,683).

Для изучения потенциального влияния образования антиинсулиновых антител на эффективность лечения *post-hoc* был произведён ковариационный анализ ANCOVA. Ковариатами, включёнными в модель ковариационного анализа для переменной «изменение уровня гликированного гемоглобина к визиту 9», были «исходное значение HbA_{1c}», «изменение концентрации антиинсулиновых антител к визиту 9» или «концентрация антиинсулиновых антител на визите 9». Модель также включала факторы «препарат», «клинический центр». Ковариатами, включёнными в ковариационный анализ для переменной «изменение дозы инсулина на визите 9 относительно исходного уровня», были «изменение концентрации антиинсулиновых антител к визиту 9» или «концентрация антиинсулиновых антител на визите 9» и «препарат».

Изменение концентрации антиинсулиновых антител к визиту 9 не влияло ни на изменение уровня гликированного гемоглобина (p = 0,298), ни на изменение дозы инсулина на протяжении исследования (p = 0,992). Абсолютное значение концентрации антиинсулиновых антител на визите 9 также не влияло ни на изменение уровня гликированного гемоглобина (p = 0,478), ни на изменение дозы инсулина (p = 0,407). Другие факторы в каждом из проведенных анализов также не являлись статистически значимыми.

Дополнительные результаты исследования

Динамика HbA_{1c}. Результаты анализа приведены для ITT-популяции. На момент скрининга HbA_{1c} в группе GP40041 составлял 8,87 ± 1,24 %, в группе Хумулин® НПХ — 8,95 ± 1,37 %. На 6 визите HbA_{1c} в группе GP40041 составлял 7,78 ± 0,9 %, в группе Хумулин® НПХ — 7,63 ± 1,14 %. На визите 9 HbA_{1c} в группе GP40041 составлял 7,70 ± 0,99 %, в группе Хумулин® НПХ — 7,60 ± 1,02 %. Снижение HbA_{1c} относительно исходного уровня на визитах 6 и 9 было статистически значимым (p>0,001) и сравнимым между группами как через 12 недель на визите 6 (p = 0,310), так и через 24 недели на визите 9 (p = 0,647). Динамика уровня HbA_{1c} приведена в табл. 3.

В PP-популяцию для эффективности не вошли 22 субъекта (12 и 10 из групп GP40041 и Хумулин® НПХ соответственно). Причинами исключения пациентов из PP-популяции для анализа эффективности стали: выбывание из исследования (10 пациентов), нарушение режима введения препарата, или рекомендаций врача, или использование сопутствующей терапии, препятствующей анализу (9 пациентов), нарушение графика визитов (3 человека). При анализе на популяции PP-эффективность также не было получено различий между группами в снижении концентрации HbA_{1c} на визитах 6 (p = 0,230) и 9 (p = 0,384).

По результатам ковариационного анализа (ANCOVA) значимый вклад в наблюдаемую вариабельность вносил исходный уровень HbA_{1c} (p>0,001), а вклад факторов «препарат» и «клинический центр» является статистически незначимым (p = 0,270, p = 0,209 соответственно).

Таблица 3

Изменение уровня HbA_{1c} (%), ITT-популяция

Визит	Статистика	GP40041 (N=103)		Хумулин® НПХ (N=98)		p-value (между группами)
		Результат	Изменение от ИУ	Результат	Изменение от ИУ	
Скрининг	n	103	НП	98	НП	0,877
	Среднее	8,87		8,95		
	95 % ДИ	[8,62, 9,11]		[8,68, 9,22]		
	стд., откл.	1,24		1,37		
Визит 6 (12 неделя)	n	97	97	96	96	0,310
	Среднее	7,78	-1,09	7,63	-1,32	
	95 % ДИ	[7,60, 7,96]	[-1,33, -0,85]	[7,40, 7,86]	[-1,59, -1,05]	
	стд., откл.	0,90	1,20	1,14	1,35	
	p-value		<0,001		<0,001	
Визит 9 (24 неделя)	n	96	96	95	95	0,647
	Среднее	7,70	-1,16	7,60	-1,35	
	95 % ДИ	[7,50, 7,90]	[-1,41, -0,92]	[7,39, 7,80]	[-1,62, -1,07]	
	стд., откл.	0,99	1,21	1,02	1,36	
	p-value		<0,001		<0,001	

Примечания: ИУ — исходный уровень; ДИ — доверительный интервал; НП — не применимо.

Дополнительно был проведен анализ доли пациентов, достигших значения $HbA_{1c} \leq 7{,}0$ % к завершающему визиту (визит 9). Исходно в группе GP40041 было 8 (7,8 %) пациентов с $HbA_{1c} \leq 7{,}0$ %, в группе Хумулин® НПХ — 7 (7,1 %) пациентов (p = 1,000). Эффективность лечения в группах была сопоставима: к визиту 9 в группе GP40041 было 27 (26,2 %) пациентов с $HbA_{1c} \leq 7{,}0$ %, в группе Хумулин® НПХ — 33 (33,7 %) пациентов (p = 0,407).

Динамика уровня гликемии натощак. Оценку изменения уровня глюкозы в плазме крови натощак проводили путём межгруппового сравнения значений изменений относительно исходного уровня. Изменение уровня глюкозы плазмы натощак относительно исходного уровня на визите 3, 6 и 9 не выявило значимых различий между группами GP40041 и Хумулин® НПХ на ITT-популяции (для фактора «препарат» p = 0,796). При проведении анализа на популяции PP-эффективность были получены аналогичные данные (для фактора «препарат» p = 0,777).

При анализе источников вариации для изменения уровня глюкозы в плазме крови натощак (RM ANOVA) статистически значимым был фактор «визит» (p<0,001). Это связано с высокой вариабельностью показателя с течением времени. Тем не менее, при сравнении средних значений уровня гликемии между группами GP40041 и Хумулин® НПХ не получено различий (p = 1,000) для визитов 3, 6 и 9, при этом уровень глюкозы плазмы натощак на каждом из визитов 3, 6 и 9 был статистически значимо ниже, чем на визите скрининга.

Среднее снижение уровня гликемии натощак относительно исходного уровня для GP40041 и Хумулин® НПХ составило (среднее [95 % ДИ]):

- на визите 3: 2,36 [1,57-3,14] ммоль/л и 2,04 [1,17-2,92] ммоль/л соответственно (p<0,001 для обеих групп);
- на визите 6: 2,22 [1,44-3,00] ммоль/л и 2,37 [1,17-2,92] ммоль/л соответственно (p<0,001 для обеих групп);
- на визите 9: 2,21 [1,42-3,00] ммоль/л и 1,92 [1,07-2,78] ммоль/л соответственно (p<0,001 для обеих групп).

Динамика средней суточной дозы инсулина. В обеих группах было зарегистрировано статистически значимое повышение дозы инсулина по сравнению с дозой на момент окончания титрации (ЕД/сутки) — в среднем на 0,58 ЕД/сутки для GP40041 (p = 0,008) и на 0,54 ЕД/сутки для Хумулин® НПХ (p = 0,030), что составляло менее 5 % от исходной дозы в обеих группах. Таким образом, повышение дозы не являлось клинически значимым. Повышение дозы статистически не различалось между группами (p = 0,255).

Оценка удовлетворенности лечением. Общий балл по опроснику ITSQ на 12-й неделе в группах GP40041 и Хумулин® НПХ составляли 74,23±17,11 и 79,20±14,55 соответственно, статистически значимых различий между группами обнаружено не было (p = 0,196), на 24-й неделе лечения общий балл также не различался: 77,58±16,05 в группе GP40041 и 79,71±16,29 в группе Хумулин® НПХ (p = 0,473). При этом показатели удовлетворённости лечением с течением времени оставались стабильными (p = 0,074 и p = 0,589 для GP40041 и Хумулин® НПХ соответственно).

Общий балл по опроснику TRIM-D Device на 12-й неделе лечения в группе GP40041 составил 72,77±14,55, в группе Хумулин® НПХ — 73,21±18,73, статистически значимых различий между группами обнаружено не было (p = 0,916), на 24-й неделе лечения также не было обнаружено статистически значимых отличий (p = 0,916), общий балл в группах GP40041 и Хумулин® НПХ составил 72,77±14,55 и 73,21±18,73 соответственно. Показатели удовлетворённости использованием устройства с течением времени оставались стабильными (p = 0,296 и p = 0,075 для GP40041 и Хумулин® НПХ соответственно).

Анализ безопасности. В анализ данных по всем вторичным конечным точкам безопасности применения сравниваемых препаратов были включены данные по всем испытуемым, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого лекарственного препарата (SAF популяция).

Нежелательные явления. В данном исследовании нежелательные явления были зафиксированы у 27 пациентов на фоне лечения тестируемым препаратом GP40041, и у 24 пациентов на фоне лечения препаратом сравнения Хумулин® НПХ. Нежелательные лекарственные реакции (НР) были зарегистрированы у 4 пациентов в группе GP40041 (5 НР) и у 3 субъектов в группе Хумулин® НПХ (3 НЛР).

При применении GP40041 нежелательными лекарственными реакциями были назофарингит (1 пациент), дислипидемия (1 пациент), гипербилирубинемия (1 пациент), цереброваскулярная болезнь (1 пациент). Все НР были лёгкими, связь с препаратом сомнительная у 3 пациентов и условная у 1 пациента.

При применении Хумулин® НПХ было зарегистрировано 3 НР: вирусная инфекция дыхательных путей (1 пациент, лёгкая степень тяжести, связь сомнительная), перелом костей стопы (1 пациент, средняя степень тяжести, связь сомнительная) и операция по удалению катаракты (1 пациент, средняя степень тяжести, связь сомнительная).

Всего было зарегистрировано 4 серьёзных нежелательных явления (СНЯ) у 4 пациентов, получавших GP40041 (холестатическая желтуха, аденокарцинома поджелудочной железы, синдром Гийена-Барре, энцефалопатия) и 3 СНЯ у 3 пациентов, получавших Хумулин® НПХ (обострение хронического гастрита, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака). Ни одно СНЯ не было связано с исследуемым препаратом.

Структура НЯ и НР по частоте и степени тяжести отражена в табл. 4.

Гипогликемические эпизоды. Отдельно регистрировалась частота гипогликемических эпизодов. Всего гипогликемия была зарегистрирована у 48 (46,6 %) пациентов в группе GP40041 (441 эпизод) и у 50 (51,0 %) пациентов в группе Хумулин® НПХ (439 эпизодов), статистически значимых различий между группами получено не было (p = 0,627). Все эпизоды гипогликемии были лёгкими. Количество пациентов с бессимптомными эпизодами в группах не различалось (30,1 и 31,6 % в группах GP40041 и Хумулин® НПХ, p = 0,811), однако в группе GP40041 было статистически значимо меньше бессимптомных эпизодов гипогликемии, чем в группе Хумулин® НПХ: 111 (25,2 %) и 181 (41,2 %) соответственно, p > 0,001. Большинство эпизодов гипогликемии происходили в дневное время в обеих группах (p = 0,304).

Динамика индекса массы тела (ИМТ). Динамика ИМТ не зависела от исследуемого препарата, который получал пациент. Статистически значимых различий в результате сравнения групп по показателю ИМТ на визитах 1, 3, 6 и 9 обнаружено не было (p = 0,659 для фактора «препарат» по результатам RM ANOVA). ИМТ был стабилен в течение всего времени проведения исследования.

Частота возникновения местных реакций в месте инъекций. Возникновение местных реакций в месте инъекции было зарегистрировано у 2 пациентов, получавших GP40041 и у 0 пациентов, получавших Хумулин® НПХ. Статистически значимых различий между группами получено не было (p = 0,498).

Изменения жизненно важных показателей и лабораторных анализов относительно исходного уровня. Частоты регистрации отклонений жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, температура тела) от нормы были сравнимы между группами. Все зарегистрированные отклонения от нормы были клинически незначимыми.

Частоты развития отклонений в лабораторных показателях анализов крови и мочи были сравнимы между группами. Клинически значимые отклонения в лабораторных показателях регистрировались как НЯ, статистически значимых различий между группами по частоте регистрации клинически значимых отклонений получено не было.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования. По результатам проведенного исследования была показана не большая иммуногенность биоаналогового ЛП GP40041 по сравнению с оригинальным ЛП Хумулин® НПХ.

Обсуждение основного результата исследования. Не большая иммуногенность ЛП GP40041 по сравнению с ЛП Хумулин® НПХ была доказана на основании сопоставимости динамики концентрации антиинсулиновых антител, частоты развития иммунного ответа на исследуемые ЛП и частоты развития клинически значимого иммунного ответа на исследуемые ЛП. При этом образующиеся антиинсулиновые антитела не влияли на контроль гликемии и на потребность в инсулине в обеих группах. Данные результаты подтверждают биоподобность ЛП GP40041 оригинальному лекарственному препарату Хумулин® НПХ.

Резюме дополнительных результатов исследования. По результатам проведённого исследования была показана сопоставимая безопасность и эффективность биоаналогового ЛП GP40041 по сравнению с оригинальным ЛП Хумулин® НПХ.

Обсуждение дополнительных результатов исследования. Результаты анализа данных о нежелательных явлениях показали отсутствие различий по частоте регистрации нежелательных явлений и нежелательных лекарственных реакций, а также по количеству пациентов, у которых они были зарегистрированы, и по тяжести зарегистрированных эпизодов.

Таблица 4

Сведения о частоте и степени тяжести НЯ и НР, возникших при проведении исследования

Событие	GP40041 (N=103)	Хумулин® НПХ (N=98)	p-value
Субъекты, имевшие НЯ, n (%)	27 (26,2)	24 (24,5)	0,906
Всего НЯ, n	46	35	
Лёгкая, n	38	29	
Средняя, n	5	4	
Тяжёлая, n	3	2	
Субъекты, имевшие НР, n (%)	4 (3,9)	3 (3,1)	1,000
Всего НР, n	5	3	
Лёгкая, n	5	1	
Средняя, n	0	2	
Тяжёлая, n	0	0	

Примечания: НЯ — нежелательные явления; НР — нежелательные реакции.

Результаты сравнения частоты гипогликемических эпизодов (нежелательные явления особого интереса) показали отсутствие различий по частоте регистрации гипогликемических эпизодов, их тяжести, времени наступления и количеству пациентов с хотя бы одним гипогликемическим эпизодом. При этом частота регистрации бессимптомных эпизодов гипогликемии в группе GP40041 была ниже, чем в группе Хумулин® НПХ.

Препараты были сопоставимы по всем регистрируемым параметрам безопасности. Таким образом, была доказана сопоставимая безопасность применения GP40041 и Хумулин® НПХ.

Эффективность в соответствии с современными требованиями [17] оценивалась по динамике уровня HbA_{1c}. Оба препарата статистически и клинически значимо снижали уровень гликированного гемоглобина к 12-й и 24-й неделе лечения по сравнению с исходным. При этом статистических различий между препаратами GP40041 и Хумулин® НПХ в отношении степени снижения HbA_{1c} обнаружено не было. Частота достижения уровня HbA_{1c} >7,0 % была сопоставима в обеих группах. Статистически значимый вклад в вариабельность эффективности препаратов вносил только исходный уровень HbA_{1c}. При оценке других параметров эффективности (уровень гликемии натощак, среднесуточная доза инсулина) также не было получено статистически значимых различий между группами, что в совокупности подтверждает сопоставимую эффективность ЛП GP40041 и Хумулин® НПХ.

Также в исследовании была получена сопоставимая между группами удовлетворённость лечением и использованием шприц-ручки для введения инсулина. Между группами не было получено статистически значимых различий по общему баллу опросников ITSQ и TRIM-D Device.

Ограничения исследования. С целью обеспечения безопасности пациентов в исследовании врачи-исследователи могли изменять установленную по окончании титрации дозу инсулина на этапе лечения стабильными дозами. Данные изменения регистрировались как отклонения от протокола, и пациенты с грубыми нарушениями стабильности дозы были исключены из анализа данных популяции «по протоколу». Данные изменения дозы могли оказать влияние на конечные точки эффективности (изменение уровня гликированного гемоглобина, изменение гликемии натощак). При написании отчётной документации исследования был проведён анализ конечных точек эффективности как на ITT-популяции (результаты приведены в настоящей статье), так и на популяции «по протоколу». Различий в результатах между популяциями не было, из чего можно заключить, что влияние вынужденных коррекций доз на оценку конечных точек было незначительным или отсутствовало.

Заключение

В настоящем исследовании продемонстрирована сопоставимая иммуногенность, безопасность и эффективность биоаналогового лекарственного препарата GP40041 по сравнению с оригинальным лекарственным препаратом Хумулин® НПХ у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в соответствии с актуальными регуляторными требованиями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование было проведено при финансировании ГК «ГЕРОФАРМ» с целью изучения иммуногенности ранее зарегистрированного на территории РФ препарата Ринсулин® НПХ (GP40041).

Конфликт интересов. Авторы заявляют о существовании следующих конфликтов интересов: Залевская А.Г. является представителем одного из клинических центров, в которых проводилось исследование; Мосикян А.А., Афонькина О.В. и Драй Р.В. являются сотрудниками ГК «ГЕРОФАРМ».

Участие авторов. Залевская А.Г. — координирующий исследователь, набор пациентов с исследование, рецензирование и редактирование статьи. Мосикян А.А. — медицинский эксперт исследования от ГК «ГЕРОФАРМ», интерпретация результатов, написание отчётной документации по исследованию, написание статьи. Афонькина О.В. — проектное руководство, рецензирование статьи. Драй Р.В. — интерпретация результатов, рецензирование статьи.

Благодарности. Авторы выражают благодарность главным исследователям: Мирошниченко Ольге Анатольевне (диабетологический центр № 2 в составе СПб ГБУЗ «КДЦ №85»), Шаповаловой Юлии Сергеевне (НУЗ Дорожная клиническая больница на станции Челябинск ОАО «РЖД»), Бернс Светлане Александровне (ГУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 71 Департамента здравоохранения г. Москвы»), Анциферову Михаилу Борисовичу (ГБУЗ «Эндокринологический диспансер департамента здравоохранения г. Москвы»), Везиковой Наталье Николаевне (ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова»), Вербовому Андрею Феликсовичу (ООО «Центр Диабет»), Пальцман Жанне Владимировне (ООО «Институт медицинских исследований»), Ланцевой Ольге Евгеньевне (Городской диабетологический центр (межрайонный) № 3 СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 17»), Меткиной Елене Владиславовне (СПб ГУЗ «Городская поликлиника № 6»), Занозиной Ольге Владимировне (ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко»), Носкову Сергею Михайловичу (ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 3»), Захарову Константину Анатольевичу (ООО «Науч-

но-исследовательский центр ЭКО-безопасность»), Мазурову Вадиму Ивановичу (ООО «Медико-санитарная часть № 157»). Авторы также выражают благодарность всем членам исследовательских команд за проведение визитов пациентов согласно протоколу исследования.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мосикян Анна Альбертовна
Автор, ответственный за переписку
e-mail: Anna.Mosikyan@geropharm.com
ORCID ID: 0000-0002-2863-270X
SPIN-код: 9605-6480
медицинский научный советник ГК «ГЕРОФАРМ», Санкт-Петербург

Залевская Алсу Гафуровна
ORCID ID: 0000-0001-8873-6730
SPIN-код: 8176-6515
к. м. н., доцент, ФГБУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Афонькина Олена Валерьевна
ORCID ID: 0000-0002-8880-530X
SPIN-код: 9910-4945
руководитель отдела управления проектами ГК «ГЕРОФАРМ», Санкт-Петербург

Драй Роман Васильевич
ORCID ID: 0000-0003-4594-6097
SPIN-код: 5271-0404
к. м. н., директор R&D ГК «ГЕРОФАРМ», Санкт-Петербург

Mosikian Anna
Corresponding author
e-mail: Anna.Mosikyan@geropharm.com
ORCID ID: 0000-0002-2863-270X
SPIN code: 9605-6480
medical advisor at «GEROPHARM», St.-Petersburg

Zalevskaya Alsu
ORCID ID: 0000-0001-8873-6730
SPIN code: 8176-6515
PhD, assistant professor, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St.-Petersburg

Afonkina Olena
ORCID ID: 0000-0002-8880-530X
SPIN code: 9910-4945
Head of project management department at «GEROPHARM», St.-Petersburg

Drai Roman
ORCID ID: 0000-0003-4594-6097
SPIN code: 5271-0404
PhD, Head of R&D at «GEROPHARM», St.-Petersburg

Литература / References

1. Naghavi M, Wang H, Lozano R, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. Volume 385, Issue 9963, 10 January 2015, Pages 117—171.

2. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine* (United Kingdom) Volume 47, Issue 1, January 2019, Pages 22—27.

3. Xu G, Liu B, et al. Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: Population based study. *BMJ* (Online) Volume 362, 2018, k1497

4. Vishal Gupta Glucagon-like peptide-1 analogues: An overview. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 May-Jun; 17(3): 413—421.

5. EPAR summary for the public Forxiga dapagliflozin https://www.ema.europa.eu/documents/overview/forxiga-epar-summary-public_en.pdf

6. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом* / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 8-й выпуск. — М.: УП ПРИНТ; 2017. [Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY 8th Edition. Moscow: UP PRINT; 2017. (In Russ).] DOI: 10.14341/DM20171S8.

7. Standards of medical care in diabetes-2014 *Diabetes Care*. Volume 37, Issue SUPPL.1, January 2014, Pages S14-S80.

8. Casagrande SS, Fradkin JE, et al. The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010. *Diabetes Care* Volume 36, Issue 8, 2013, Pages 2271—2279.

9. Ali MK, McKeever Bullard K, et al. Characteristics associated with poor glycemic control among adults with self-reported diagnosed diabetes--National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2007-2010. *MMWR*. Morbidity and mortality weekly report Volume 61 Suppl, 15 June 2012, Pages 32—37.

10. Higgins V, Piercy J, et al. Trends in medication use in patients with type 2 diabetes mellitus: A long-term view of real-world treatment between 2000 and 2015 *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* Volume 9, 1 November 2016, Pages 371—380.

11. Inzucchi SE, Bergenstal RM, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach. *Diabetes Care* Volume 35, Issue 6, June 2012, Pages 1364-1379

12. Meneghini LF. Insulin therapy for type 2 diabetes. *Endocrine* Volume 43, Issue 3, June 2013, Pages 529—534.

13. Veronika J. Wirtz Insulin market profile. ACCISS Apr. 2016.

14. Rosenstock J, Schwartz SL, et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-Week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* Volume 24, Issue 4, 2001, Pages 631—636.

15. Horvath K, Jeitler K, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 2, 2007, Номер статьи CD005613.

16. Norrman M, Hubálek F, et al. Structural characterization of insulin NPH formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* Volume 30, Issue 5, April 2007, Pages 414—423.

17. Решение от 3 ноября 2016 года «Об утверждении правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза» [Reshenie ot 3 noyabrya 2016 goda «Ob utverzhdenii pravil provedeniya issledovanij biologicheskih lekarstvennyh sredstv Evrazijskogo ehkonomicheskogo soyuza». (In Russ).]

18. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, et al. A-26-Week, Randomized, Parallel, treat-to-Target Trial Comparing Insulin Detemir With NPH Insulin as Add-On Therapy to Oral Glucose-Lowering Drugs in Insulin -Naive People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1269—74.

19. Chow S-C, Shao J, Wang H. Sample size calculations in clinical research. Taylor & Francis Group. 2008.