

## ОЦЕНКА ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ БИОАНАЛОГА ИНСУЛИНА ЛИЗПРО ДВУХФАЗНЫЙ 25 (ОАО «ГЕРОФАРМ-БИО», РОССИЯ) И ХУМАЛОГ® МИКС 25 («ЛИЛЛИ ФРАНС», ФРАНЦИЯ) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ЭУГЛИКЕМИЧЕСКОГО ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЧЕСКОГО КЛЭМПА НА ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦАХ

© А.Ю. Майоров<sup>1</sup>, Е.О. Кокшарова<sup>1</sup>, Е.Е. Мишина<sup>1</sup>, Р.В. Драй<sup>2</sup>, О.И. Авдеева<sup>2</sup>, И.Е. Макаренко<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

<sup>2</sup>ОАО «Герофарм-Био», Санкт-Петербург

**ОБОСНОВАНИЕ.** Современная медицина требует использования эффективных противодиабетических препаратов, способных имитировать естественный профиль инсулина в организме больных сахарным диабетом. К подобным препаратам относится двухфазный инсулин лизпро – смесь инсулина лизпро ультракороткого действия с суспензией инсулина лизпро протамина, обладающей пролонгированным эффектом. В программу клинических исследований (КИ) биоаналогов инсулина входят исследования фармакологии: фармакокинетики (ФК), фармакодинамики (ФД), а также исследование клинической безопасности.

**ЦЕЛЬ.** Продемонстрировать, что Инсулин Лизпро двухфазный 25, суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл (ОАО «Герофарм-Био», Россия) и Хумалог® Микс 25, суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл («Лилли Франс», Франция) имеют сопоставимые фармакокинетические профили в условиях эугликемического гиперинсулинемического клэмп (ГЭК) на здоровых добровольцах.

**МЕТОДЫ.** Исследование было проведено на 48 здоровых мужчинах в возрасте от 18 до 50 лет. В качестве дизайна исследования выбрано двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной ФК препаратов. Исследуемые препараты (ИП) вводили перед ГЭК в дозе 0,4 МЕ/кг однократно подкожно в область подкожно-жировой клетчатки передней брюшной стенки живота. В течение исследования проводили регулярный забор крови, в образцах определяли количество инсулина методом иммуноферментного анализа (ИФА). Результаты определения использованы для расчета ФК-параметров и построения кривых «концентрация–время». На основании измерения гликемии корректировали скорость инфузии глюкозы (СИГ). Эти данные использованы для расчета ФД-параметров.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В ходе проведенного исследования было выявлено, что в условиях ГЭК на здоровых добровольцах препараты Инсулин Лизпро двухфазный 25 и Хумалог® Микс 25 имеют сопоставимые ФК- и ФД-профили. Доверительный интервал для логарифмически преобразованного отношения значений параметра  $C_{ins,max}$  87,75–99,90%, а  $AUC_{ins,0-12}$  – 83,76–96,98%, которые попадают в заданные границы сопоставимости 80–125%.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** На основании проведенного клинического исследования ИП с использованием метода ГЭК на здоровых добровольцах препараты Инсулин Лизпро двухфазный 25 и Хумалог® Микс 25 являются эквивалентными.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инсулин лизпро; биосимиляр; клиническое исследование; фармакокинетика; фармакодинамика; сопоставимость; эугликемический гиперинсулинемический клэмп

## ASSESSMENT THE EQUIVALENCE OF THE BIOANALOGUE INSULIN LIZPRO BIPHASIC 25 (GEROPHARM-BIO, RUSSIA) AND HUMALOG® MIX 25 (LILLY FRANCE, FRANCE) USING THE EUGLYCEMIC HYPERINSULINUM CLAMP METHOD ON HEALTHY VOLONTERS

© Alexander Y. Mayorov<sup>1</sup>, Ekaterina O. Koksharova<sup>1</sup>, Ekaterina E. Mishina<sup>1</sup>, Roman V. Drai<sup>2</sup>, Olga I. Avdeeva<sup>2</sup>, Igor E. Makarenko<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Pharmaceutical Company Geropharm, Saint-Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** Modern medicine requires use of effective antidiabetic drugs that can imitate the natural profile of insulin in the body of patients with diabetes mellitus. Examples of such preparations include biphasic insulin lispro, which is a mixture of insulin lispro ultra-short action and insulin lispro protamine suspension with prolonged effect. The clinical trials (CT) program for biosimilar insulins contains pharmacology studies: pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD) and clinical safety studies.

**AIMS:** To demonstrate Biphasic Insulin Lispro 25, suspension for subcutaneous administration, 100 U/ml (GEROPHARM-Bio, Russia) and Humalog® Mix 25, suspension for subcutaneous administration, 100 U/ml (Lilly France, France) have comparable pharmacokinetic profiles under conditions of hyperinsulinemic euglycemic clamp (HEC) in healthy volunteers.



**MATERIALS AND METHODS:** The study was conducted on 48 healthy men aged between 18 to 50 years. This was a double-blind, randomized, crossover study of comparative pharmacokinetics of drugs. The investigational products (IP) were administered before the clamp in a single dose of 0.4 U/kg subcutaneously in the abdominal wall. Regular blood sampling was performed during the study. The insulin concentrations in the samples were determined using an ELISA method. The results of the determination were used to calculate the PK parameters and construct the concentration-time curves. Adjusted glucose infusion rates were based on blood glucose measurements. These data were used to calculate the PD parameters.

**RESULTS:** Our results demonstrated that Biphasic Insulin Lispro 25 and Humalog® Mix 25 have comparable PK and PD profiles under conditions of HEC in healthy volunteers. The confidence intervals for the ratio of the geometric mean for  $C_{ins,max}$  and  $AUC_{ins,0-12}$  were 87.75–99.90% and 83.76–96.98% respectively, which were well within 80–125% limits for establishing comparability.

**CONCLUSIONS:** Biphasic Insulin Lispro 25 and Humalog® Mix 25 are equivalent based on this CT applying the HEC technique in healthy volunteers.

**KEYWORDS:** Insulin lispro; biosimilar; clinical trials; pharmacokinetics; pharmacodynamics; comparability; hyperinsulinemic euglycemic clamp

Как известно, природные и рекомбинантные инсулины человека уже не способны в полной мере удовлетворить потребности современной медицины, которая требует использования более современных противодиабетических препаратов, таких как аналоги человеческого инсулина короткого и длительного действия [1, 2, 3]. Это связано с тем, что у здоровых людей пики выделения инсулина непосредственно связаны с приемом пищи, в то время как между приемами пищи концентрация эндогенного инсулина снижается до базального уровня. У больных сахарным диабетом (СД) подобный профиль лучше всего может быть имитирован путем применения пролонгированного инсулина в сочетании с инсулином ультракороткого или короткого действия [1, 4].

К подобным смесям относится двухфазный инсулин лизпро или лизпро микс – смесь инсулина лизпро ультракороткого действия с суспензией инсулина лизпро протамина, обладающей пролонгированным эффектом.

Инсулин лизпро – это первый разработанный и произведенный аналог инсулина [5]. Молекулярная структура инсулина идентична таковой человеческого инсулина за исключением позиций 28 и 29 β-цепи молекулы, где лизин и пролин расположены в обратном порядке. Обратное расположение лизина и пролина позволяет молекуле лизпро диссоциировать в два раза быстрее. В результате переход в активную форму происходит в два раза быстрее, чем сходный процесс у рекомбинантных инсулинов.

Результатом применения смеси инсулина лизпро короткого и пролонгированного действия является максимально приближенная к естественной двухфазная кривая активности препарата, имитирующая как постпрандиальные пики активности, так и базальную активность инсулина [6]. Инсулин лизпро двухфазный применяется в двух основных вариантах – 25% инсулина лизпро + 75% суспензии инсулина лизпро протамина (Хумалог® Микс 25) и 50% инсулина лизпро + 50% суспензии инсулина лизпро протамина (Хумалог® Микс 50).

Развитие биотехнологии привело не только к появлению новых биологических препаратов, которые способны существенно снизить количество ранее не поддающихся лечению заболеваний, но и их биоаналогов или биосимиляров. Биоаналог – это биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биоло-

гическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения [7].

За последние несколько лет прошли клинические исследования и были выведены на рынок и другие биоаналоги инсулина [8]. Первым биосимиляром инсулина, зарегистрированным Европейским медицинским агентством в сентябре 2014 г., был ABASAGLAR®, который в качестве активной фармацевтической субстанции содержит инсулин гларгин [9]. В январе 2017 г. был одобрен еще один биоаналог гларгина Lusduna [10]. Также биосимиляры аналогов инсулина выводятся и на локальные рынки. В частности, в сентябре 2017 г. МЗ РФ был зарегистрирован первый аналог инсулина гларгин производства компании Гань энд Ли Фармасьютикалс (Китай).

В настоящее время правила оценки качества, соответствия оригинальным (референтным) препаратам по эффективности и безопасности регламентированы согласно национальным процедурам и руководствам Евразийского экономического союза, требования которого и были учтены при проведении данного исследования [11–18].

Согласно современным требованиям, программа биосимиляров инсулина – это сложный многостадийный процесс. 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 – клинические исследования. К проведению клинических исследований допускаются только те препараты, которые продемонстрировали свою идентичность на предыдущих этапах, что и было показано для

биоаналога инсулин лизпро двухфазный 25 (ОАО «Герофарм-био», Россия).

В программу клинических исследований биоаналогов инсулина входят исследования фармакологии: двойное слепое исследование фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД), исследование клинической безопасности с акцентом на иммуногенность. Клиническая безопасность исследуемого препарата (ИП) изучается в настоящий момент, в связи с этим не отражена в данной публикации.

Для изучения фармакологических свойств инсулина, ФК и ФД, в соответствии с настоящими рекомендациями [11, 18, 19] используется метод гиперинсулинемического эугликемического клэмпа (ГЭК). ГЭК – наилучший из доступных методов определения действия инсулина и является «золотым стандартом» изучения фармакодинамических свойств антидиабетических препаратов [20–22]. С точки зрения изучения биосимиляров инсулина ГЭК играет центральную роль в программе клинических исследований. Это связано с тем, что сравнительное изучение ФК/ФД-свойств с помощью ГЭК обладает высокой чувствительностью для выявления различий оригинального препарата и его биоаналога [11, 12].

Данное исследование, согласно Руководству, проводят на здоровых добровольцах или пациентах с сахарным диабетом 1 типа [17]. Во время проведения ГЭК одновременно изучается и ФК, и ФД, что позволяет в одном исследовании на одной популяции изучить зависимость концентрация-время (AUC) и СИГ-время (эффект-время,  $AUC_{GIR}$ ). Дополнительно оценивают максимальную концентрацию ( $C_{max}$ ) и скорость ее достижения ( $t_{max}$ ), а также время начала действия инсулина ( $tGIR_{lag}$ ), время достижения максимального эффекта ( $GIR_{max}$ ) и время его проявления ( $tGIR_{max}$ ). Перечисленные ФК- и ФД-показатели позволяют всесторонне охарактеризовать метаболизм, степень и скорость гипогликемического действия и сделать вывод о подобии или различии двух изучаемых инсулинов.

При этом полученные данные о сравнительной фармакологии тестируемого препарата (ТП) и препарата сравнения (ПС) могут служить подтверждением и их клинической сопоставимости. Это связано с тем, что СИГ является принятым суррогатным маркером, который прямо измеряет эффект инсулина, заключающийся в утилизации экзогенно вводимой глюкозы [21]. Он и соотносится с исходом у пациентов в такой степени, что подтверждение аналогичного влияния на ФД-маркер будет обеспечивать аналогичное влияние на клинический исход [11, 12, 17]. Это означает, что проводить отдельные исследования эффективности при изучении биоподобия инсулинов не требуется, поскольку конечные точки, изучаемые в этих исследованиях (обычно это  $HbA_{1c}$ ), считаются недостаточно чувствительными для выявления потенциальных клинически значимых различий между двумя инсулинами [11, 12, 17].

## ЦЕЛЬ

Продемонстрировать, что Инсулин Лизпро двухфазный 25 суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл (ОАО «ГЕРОФАРМ-Био», Россия) и Хумалог® Микс 25, суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл («Лилли

Франс», Франция) имеют сопоставимые фармакокинетические профили в условиях ГЭК на здоровых добровольцах.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

В качестве дизайна исследования было выбрано двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной ФК ТП Инсулин Лизпро двухфазный 25 (ОАО «ГЕРОФАРМ-Био», Россия) и ПС Хумалог® Микс 25 («Лилли Франс», Франция).

### Критерии соответствия

В соответствии с нормативными рекомендациями [11, 17] исследование было проведено на добровольцах мужского пола в возрасте от 18 до 50 лет (включительно) европеоидной расы с индексом массы тела 18,5–27 кг/м<sup>2</sup> с верифицированным диагнозом «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. Основными критериями невключения были: эпизоды гипогликемии в анамнезе или наличие в семейном анамнезе случаев верифицированного диагноза СД у ближайших родственников; концентрация глюкозы в плазме натощак >6,1 ммоль/л;  $HbA_{1c}$  >6%; пероральный глюкозотолерантный тест – концентрация глюкозы в крови  $\geq 7,8$  ммоль/л (через 2 ч после нагрузки глюкозой).

### Условия проведения

Исследование было проведено на базе двух клинических центров: Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ООО «БиоЭк». Для участия в исследовании были привлечены здоровые добровольцы из базы данных добровольцев исследовательских центров.

### Продолжительность исследования

Длительность исследования для каждого добровольца не превысила 43 дней. Общая продолжительность исследования составила 5 мес (с 10.04.2017 по 07.09.2017).

### Описание медицинского вмешательства

Данное исследование включало 5 визитов каждого добровольца в исследовательский центр.

#### Визит 1 – скрининг

На данном визите собирался медицинский анамнез, проводились стандартные клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, физикальный осмотр, оценка индекса массы тела, измерение жизненно важных показателей (артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений). На основании результатов врач-исследователь делал вывод о соответствии добровольца критериям для участия в исследовании.

#### Визит 2 и 4 – ГЭК

Добровольцы, успешно прошедшие скрининг (сокращенный скрининг), допускались к проведению исследо-

вательских периодов ГЭК. В периоде I ГЭК (визит 2) проводилась рандомизация добровольцев в одну из двух исследуемых групп, за исключением этого, период I ГЭК (визит 2) и период II ГЭК (визит 4) проходили аналогично. Добровольцы накануне проведения ГЭК госпитализировались в клинический центр. Последний прием пищи был не позднее 19.00 с целью обеспечения проведения процедур исследования натощак с периодом голодания не менее 12 ч до инъекции ИП.

Утром перед началом проведения процедур ГЭК проводилось обследование в рамках изучения безопасности ИП согласно протоколу. Также проводился забор крови на ФК и определение базальной концентрации глюкозы крови.

Примерно за 60 мин до планируемого введения ИП участники принимали горизонтальное положение, производилась подготовка к процедуре ГЭК с постановкой внутривенных катетеров и линий для инфузий в локтевую вену одной руки и вену кисти другой руки. Проводился мониторинг концентрации глюкозы в плазме добровольцев. При соответствии уровня глюкозы плазмы целевому диапазону (4,4–5,6 ммоль/л) в течение 1 ч до инъекции ИП такой доброволец подвергался процедуре ГЭК. Если концентрация глюкозы в плазме находилась за пределами этих границ, исследователь мог перенести ГЭК для данного участника на другой день.

С целью снижения возможной необъективности исследователя ИП поставлялся в клинический центр в одинаковых упаковках разослепленной команде, основной обязанностью которых, помимо прочего, была подготовка ИП перед введением субъекту исследования. Приготовление осуществлялось за определенное время до инъекции в соответствии с предоставленными инструкциями. После этого ИП в инсулиновом шприце передавался заслепленной команде для осуществления инъекции. ИП вводили непосредственно перед ГЭК в дозе 0,4 МЕ/кг массы тела однократно подкожно в область подкожно-жировой клетчатки передней брюшной стенки живота.

После инъекции ИП проводился контроль содержания глюкозы в плазме. Считалось, что начало действия ИП проявляется снижением концентрации глюкозы в крови на величину более 5% изначальной величины. При фиксации начала действия ИП начиналась управляемая инфузия раствора глюкозы для поддержания целевого уровня глюкозы в плазме 4,4–5,6 ммоль/л (80–100 мг/дл). Контроль и коррекцию СИГ производили каждые 5 мин в течение первых 8 ч, с 8 до 14 ч – каждые 15 мин.

#### *Визит 3 – сокращенный скрининг*

Визит проходил перед II периодом ГЭК (визитом 4), с целью подтверждения соответствия добровольца критериям для продолжения исследования. Проводились процедуры, аналогичные визиту 1.

#### *Визит 5 – заключительный визит безопасности*

На данном визите проводились стандартные клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, физикальный осмотр, оценка индекса массы тела, измерение жизненно важных показателей (артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений).

#### **Основной исход исследования**

Первичными конечными точками в настоящем исследовании являлись ФК-показатели исследуемых препаратов: суммарная площадь под кривой (AUC) «концентрация исследуемого инсулина – время» в интервале времени от 0 до 12 ч ( $AUC_{ins.0-12}$ ), максимальная концентрация инсулина в крови за период наблюдения ( $C_{ins.max}$ ).

#### **Дополнительные исходы исследования**

Вторичными конечными точками в настоящем исследовании являлись ФК-показатели исследуемых препаратов: AUC «концентрация исследуемого инсулина – время» в интервале времени до 2, 6 и 14 ч – (1)  $AUC_{ins.0-2}$ , (2)  $AUC_{ins.0-6}$ , (3)  $AUC_{ins.0-14}$  и (4)  $AUC_{ins.0-\infty}$  соответственно; время достижения максимальной концентрации инсулина –  $t_{max}$  (5); период полувыведения инсулина –  $t_{1/2}$  (6); а также следующие фармакодинамические показатели: суммарная площадь под кривой «СИГ–время» в интервале времени от 0 до 12 ч ( $AUC_{GIR0-12}$ ) (7); до 14 ч –  $AUC_{GIR0-14}$  (8); частичные площади под кривыми  $AUC_{GIR0-2}$  (9);  $AUC_{GIR0-6}$  (10); максимальная СИГ за период исследования –  $GIR_{max}$  (11); время достижения максимальной СИГ глюкозы –  $tGIR_{max}$  (12); время между введением ИП и началом инфузии глюкозы –  $tGIR_{lag}$  (13).

#### **Оценка безопасности**

Критериями оценки безопасности в настоящем исследовании являлись: (1) частоты и тяжести возникновения нежелательных явлений (НЯ); (2) отклонения от нормы жизненно важных показателей: артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений, температуры тела; (3) частота возникновения местных реакций в месте инъекции; (4) изменение концентрации калия в крови; (5) отклонения от нормы лабораторных показателей и ЭКГ.

#### **Анализ в подгруппах**

Анализ результатов проводили исходя из данных, полученных непосредственно после приема ТП и ПС, группа Инсулин Лизпро двухфазный 25 и Хумалог® Микс 25 соответственно.

Каждый доброволец принимал ТП и ПС (в разные периоды ГЭК). С целью исключения предвзятости и иных факторов, влияющих на получаемые данные, а также формирования однородных подгрупп добровольцы после прохождения скрининга были рандомизированы в соотношении 1:1. Рандомизация осуществлялась непосредственно на базе клинических центров с помощью метода конвертов. Первая подгруппа получила во время первого периода ТП, а во время второго периода – ПС. Вторая подгруппа, наоборот, – во время первого периода получила ПС, а во время второго периода – ТП. Очередность периодов была неизвестна для добровольца и исследователей.

#### **Методы регистрации исходов**

##### *Фармакокинетика*

Для получения первичных данных по ФК отбор крови для определения концентрации эндогенного инсулина и инсулина лизпро в крови производили за 30 мин, непосредственно до введения ИП и после введения ИП



по следующей схеме: до точки 6 ч отбор осуществляли каждые 15 мин, до точки 14 ч – каждые 30 мин. Общая продолжительность наблюдения составила 14 ч, однако в соответствии с принятыми стандартами [11, 12, 17] анализ данных осуществлялся в пределах дозирования интервала, который для ИП составил 12 ч.

Количественное определение инсулина (эндогенного и лизпро) было проведено в аналитической лаборатории ООО «КАЯР» методом иммуноферментного анализа (ИФА) по заранее валидированной методике. Транспортировка из исследовательского центра была выполнена с соблюдением холодовой цепи не выше  $-20^{\circ}\text{C}$ . Анализ выполнен на автоматическом иммуноферментном анализаторе Personal Lab, производства Adaltis S.r.l., Италия.

#### Фармакодинамика

Количественное определение концентрации глюкозы в крови в период ГЭК производили в образцах цельной венозной крови с помощью глюкометра StatStrip Glucose and  $\beta$ -Ketone Hospital Meter производства Nova Biomedical, США. Глюкометры калибровали по плазме [23, 24].

#### Этическая экспертиза

До начала процедур исследования каждый доброволец подписал информированное согласие. Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, принципами Надлежащей клинической практики и локальными регуляторными требованиями. Протокол исследования был одобрен Министерством здравоохранения РФ (разрешение №556 от 02 октября 2015 г.), а также независимыми этическими комитетами при клинических центрах ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва (выписка протокола № 08 от 26.04.2017) и ООО «БиоЭк», Санкт-Петербург (выписка из протокола (без номера) от 05.04.2017).

#### Статистический анализ

##### Принципы расчета размера выборки

Ввиду того, что первичной целью исследования являлось сравнение ФК-свойств препаратов Инсулин Лизпро двухфазный 25 и Хумалог® Микс 25 у здоровых добровольцев, для расчета размера выборки были использованы данные по среднему значению и стандартному отклонению первичных ФК-показателей  $AUC_{ins.0-T}$  и  $C_{ins. max}$  [25]. Расчет размера выборки был выполнен для более вариабельного показателя.

##### Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка данных и оформление результатов проводились с помощью пакетов программного обеспечения R 3.4.2. Площадь под кривой рассчитывалась методом трапеций.

Анализ первичных ФК-параметров  $C_{ins. max}$  и  $AUC_{ins.0-12}$  проводился в предположении о лог-нормальном распределении показателей. После проведения логарифмического преобразования (по основанию натурального логарифма) эти показатели анализировались с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием общей линейной модели. Модель дисперсионного анализа включала следу-

ющие факторы: последовательность приема препаратов, доброволец (включенный в последовательность), период исследования и препарат как источники вариации. Полученная оценка остаточной вариации использовалась при расчете 90% доверительных интервалов (ДИ) для отношения геометрических средних ФК-параметров  $C_{ins. max}$  и  $AUC_{ins.0-12}$  ТП (Инсулин Лизпро двухфазный 25) к ПС (Хумалог® Микс 25). Сопоставимость считалась доказанной, если 90% ДИ находились в пределах 80–125% [12, 17].

Дополнительно был рассчитан 95% ДИ для отношения геометрических средних ФД-параметров  $GIR_{max}$  и  $AUC_{GIR0-12}$  для поиска различий между ИП. Сопоставимость считалась доказанной, если 95% ДИ находились в пределах 80–125% [11, 12, 17].

Вторичные ФК-параметры ( $AUC_{ins.0-2'}$ ,  $AUC_{ins.0-6'}$ ,  $AUC_{ins.0-14'}$ ,  $AUC_{ins.0-\infty}$ ,  $t_{1/2}$ ) и ФД-параметры ( $GIR_{max}$ ,  $AUC_{GIR0-12'}$ ,  $AUC_{GIR0-14'}$ ,  $tGIR_{max}$ ,  $tGIR_{lag}$ ) также анализировались с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), параметр  $t_{max}$  анализировался с помощью непараметрического парного двустороннего критерия Вилкоксона.

Анализ данных о НЯ выполнен с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

После прохождения скрининга в исследование были включены 48 здоровых добровольцев, соответствующих критериям включения/невключения. Характеристика добровольцев представлена в табл. 1. В анализ данных были включены 45 участников: 1 участник не был включен, так как выбыл из исследования досрочно вследствие отзыва информированного согласия, еще 2 участника не были включены, так как концентрация инсулина до введения ИП превышала 5% от  $C_{ins. max}$ . Это согласуется с правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов, которые регламентируют исключение из статистического анализа сведений, полученных от субъектов, если концентрация до приема лекарственного препарата превышает 5% от  $C_{max}$  [26].

В данном исследовании полное подавление выработки эндогенного инсулина не проводили. Это было обусловлено тем, что при поддержании концентрации глюкозы крови в целевом диапазоне (4,4–5,6 ммоль/л) не происходит пиковая, значимая для оценки ФК- и ФД-показателей выработка эндогенного инсулина. Также в данном исследовании определение инсулина проводили специфичным для инсулина лизпро методом, позволяющим отделить его от концентрации эндогенного инсулина.

С целью подтверждения отсутствия пиков выработки эндогенного инсулина была проанализирована его динамика в крови для каждого добровольца. Абсолютные

**Таблица 1.** Демографическая информация о всех рандомизированных субъектах (среднее  $\pm$  стандартное отклонение, n=48)

Показатель	Значения
Возраст, лет	25,54 $\pm$ 5,85
Масса тела, кг	75,52 $\pm$ 9,85
Рост, см	178,00 $\pm$ 6,74
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,76 $\pm$ 2,01

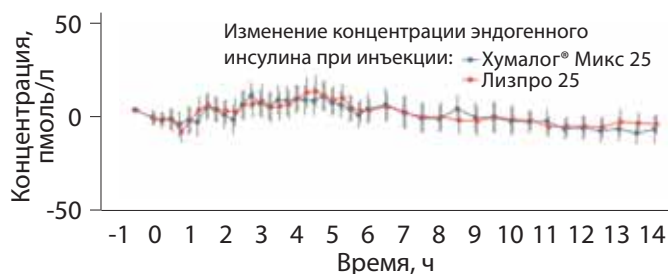


Рис. 1. Усредненные кривые абсолютного изменения концентрации эндогенного инсулина до и после подкожной инъекции тестируемого препарата Инсулин Лизпро двухфазный 25 и препарата сравнения Хумалог® Микс (среднее  $\pm$  стандартное отклонение).

изменения эндогенного инсулина в обеих группах представлены на рисунке (рис. 1). Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии пиковой выработки эндогенного инсулина в ответ на внутривенное введение раствора глюкозы, тем самым подтверждая удовлетворительное качество проведения ГЭК.

### Основные результаты исследования

На рис. 2 и в табл. 2 представлены усредненные ФК-кривые «концентрация–время» ТП и ПС в плазме крови добровольцев. Отмечена сопоставимость основных ФК-характеристик. Так,  $C_{max}$  составила  $238,75 \pm 64,30$  и  $256,61 \pm 69,79$  пмоль/л, а  $AUC_{0-12}$  –  $1214,74 \pm 375,89$  и  $1347,28 \pm 396,74$  (пмоль/л)  $\times$  ч соответственно. Выявлено статистически значимое различие показателей  $AUC_{0-12}$ . Однако, вследствие укладывания данного параметра в интервалы биоэквивалентности 0,90 [83,76, 96,98] при допустимости границ 80–125%, эти статистически значимые отличия можно считать клинически не значимыми. Эти данные в совокупности с характеристиками кривых «концентрация–время» свидетельствуют о сопоставимости ФК ИП.

### Дополнительные результаты исследования

На рис. 3 и в табл. 3 представлены усредненные ФД-кривые «СИГ–время». Зафиксирована сопоставимость параметров действия тестируемого и референтного инсулинов у добровольцев. Так, время между введением ИП и началом инфузии глюкозы ( $tGIR_{lag}$ ) составило  $29,59 \pm 13,94$  и  $27,68 \pm 13,24$  минут соответственно. Также

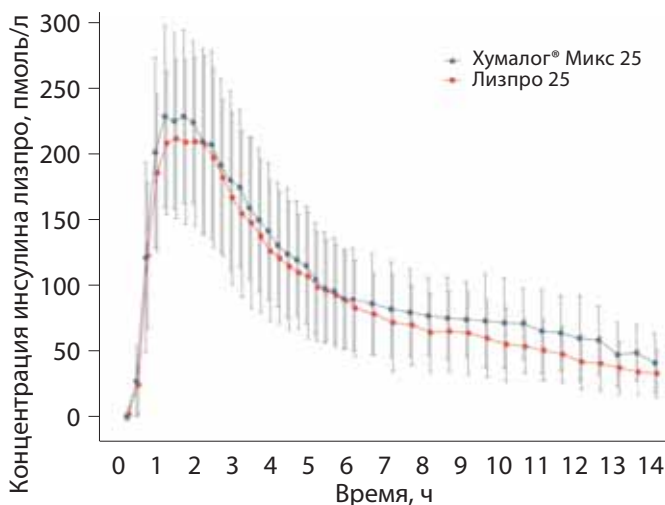


Рис. 2. Усредненные фармакокинетические кривые «концентрация инсулина лизпро–время» после подкожной инъекции тестируемого препарата Инсулин Лизпро двухфазный 25 и препарата сравнения Хумалог® Микс (среднее  $\pm$  стандартное отклонение).

сопоставимыми были время достижения максимальной скорости инфузии глюкозы ( $tGIR_{max}$ ) – т.е. время наступления максимального эффекта изучаемых инсулинов и максимальная СИГ ( $GIR_{max}$ ) – собственно максимальный эффект.  $tGIR_{max}$  составил  $3,05 \pm 1,39$  и  $3,13 \pm 1,28$  ч,  $GIR_{max}$  –  $8,67 \pm 3,78$  и  $8,28 \pm 2,97$  мг/кг/мин соответственно для ТП и ПС. Площади под кривыми  $AUC_{GIR0-12}$  составили  $49,21 \pm 21,68$  и  $49,78 \pm 18,81$  (мг/кг)  $\times$  60 соответственно. Статистически значимых различий описанных ФД-параметров не наблюдалось. Эти данные в совокупности с характеристиками кривых «СИГ–время» свидетельствуют о сопоставимости ФД-эффектов ИП.

### Нежелательные явления

Сводная информация по НЯ представлена в табл. 4. В ходе проведения исследования серьезных НЯ не наблюдалось. Выявлены следующие НЯ: флебиты – 11 случаев (из них 6 в группе ТП и 5 в группе ПС), тошнота (1 случай в группе ТП), рвота (1 случай в группе ПС), постгеморрагическая анемия (1 случай в группе ТП), обморок (1 случай в группе ТП), кожная реакция на пластырь (1 случай в группе ТП). Все НЯ были оценены врачами-исследователями как легкой степени тяжести. Учитывая

Таблица 2. Фармакокинетические параметры исследуемых препаратов, результаты оценки эквивалентности

	N	Инсулин Лизпро двухфазный 25 (Т) <sup>a</sup>	N	Хумалог® Микс 25 (R) <sup>a</sup>	p-value <sup>c</sup>	Отношение Т/R [90% ДИ] <sup>b</sup>
Фармакокинетика						
$C_{ins,max}$ , пмоль/л	45	$238,75 \pm 64,30$	45	$256,61 \pm 69,79$	0,116	0,94 [87,75, 99,90]
$AUC_{ins,0-12}$ , (пмоль/л) $\times$ ч	45	$1214,74 \pm 375,89$	45	$1347,28 \pm 396,74$	0,027	0,90 [83,76, 96,98]
$AUC_{ins,0-2}$ , (пмоль/л) $\times$ ч	45	$319,37 \pm 88,05$	45	$340,49 \pm 101,62$	0,267	
$AUC_{ins,0-6}$ , (пмоль/л) $\times$ ч	45	$841,89 \pm 255,97$	45	$899,02 \pm 265,49$	0,156	
$AUC_{ins,0-14}$ , (пмоль/л) $\times$ ч	45	$1290,23 \pm 393,99$	45	$1450,35 \pm 416,77$	0,010	
$AUC_{0-\infty}$ , (пмоль/л) $\times$ ч	45	$1466,92 \pm 51,40$	45	$1680,62 \pm 473,56$	0,002	
$t_{max}$ , ч	45	1,50 (0,50, 3,25)	45	1,25 (0,75, 3,00)	0,052	
$t_{1/2}$ , ч	45	$3,47 \pm 0,49$	45	$3,70 \pm 0,42$	0,007	

Примечания:

<sup>a</sup> – результаты представлены в виде среднего  $\pm$  стандартное отклонение, медиана (мин, макс); <sup>b</sup> – представлено отношение геометрических средних, для отношения ФК-параметров приведен 90% ДИ; <sup>c</sup> – результаты сравнения с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), для показателя  $t_{max}$  применялся парный двусторонний критерий Вилкоксона; различия между группами считали достоверными при p-value < 0,05.

особенности манипуляций и сложность проведения ГЭК, данные НЯ представляются не связанными с введением ИП, а были обусловлены манипуляциями в ходе проведения исследования.

Выявленные НЯ со стороны лабораторных показателей – отклонения в биохимических показателях крови (повышение содержания билирубина у 1 добровольца в группе ПС и повышение активности креатинфосфокиназы и трансаминаз у 1 добровольца в группе ТП) клинически не проявлялись и завершились нормализацией показателей без применения терапии. Они были оценены врачами-исследователями как легкой степени тяжести. Представляется вероятным, что данные НЯ не связаны с введением ИП, а были обусловлены проведением ГЭК.

Все жизненно важные показатели и показатели, полученные с помощью инструментальных способов исследования, оставались в пределах нормы или вариантов нормы или имели клинически незначимые отклонения. Концентрация ионов калия в крови оставалась стабильной в течение исследования. Местных реакций на введение ИП не обнаружено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного и дополнительного исходов исследования

В ходе проведенного клинического исследования сравнительной ФК и ФД ТП Инсулин Лизпро двухфазный 25 и ПС Хумалог® Микс 25 было выявлено, что они имеют сопоставимые ФК- и ФД-профили в условиях ГЭК на здоровых добровольцах. Это подтверждается сходством основных ФК/ФД-показателей и ФК/ФД-кривых.

**Таблица 3.** Фармакодинамические параметры исследуемых препаратов, результаты оценки эквивалентности

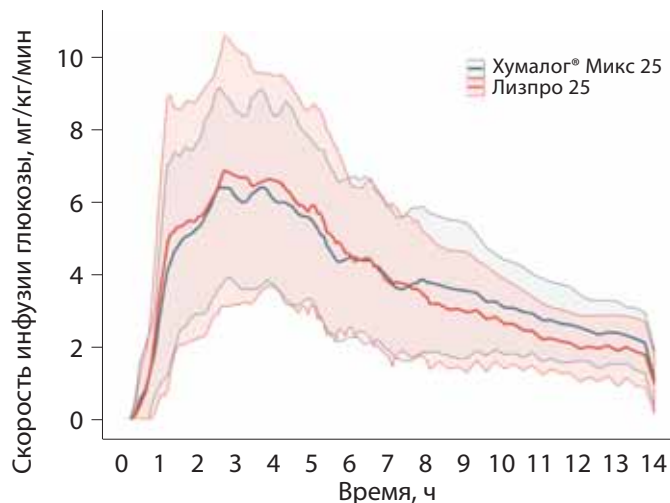
	N	Инсулин Лизпро двухфазный 25 (Т) <sup>a</sup>	N	Хумалог® Микс 25 (R) <sup>a</sup>	p-value <sup>c</sup>	Отношение Т/R [95% ДИ] <sup>b</sup>
Фармакодинамика						
GIR <sub>max</sub> , мг/кг/мин	45	8,67±3,78	45	8,28±2,97	0,684	1,02 [93,33, 111,06]
AUC <sub>GIR0-12<sup>t</sup></sub> (мг/кг) × 60	45	49,21±21,68	45	49,78±18,81	0,307	0,95 [85,66, 105,48]
AUC <sub>GIR0-2<sup>t</sup></sub> (пмоль/л) × ч	45	7,11±4,56	45	6,50±3,09	0,809	
AUC <sub>GIR0-6<sup>t</sup></sub> (пмоль/л) × ч	45	31,14±15,17	45	29,25±11,44	0,860	
AUC <sub>GIR0-14<sup>t</sup></sub> (мг/кг) × 60	45	52,83±22,88	45	54,23±19,69	0,186	
tGIR <sub>max<sup>t</sup></sub> ч	45	3,05±1,39	45	3,13±1,28	0,527	
tGIR <sub>lag<sup>t</sup></sub> мин	45	29,59±13,94	45	27,68±13,24	0,403	

Примечания:

<sup>a</sup> – результаты представлены в виде среднего ± стандартное отклонение, медиана (мин, макс); <sup>b</sup> – представлено отношение геометрических средних, для отношения для ФД-параметров приведен 95% ДИ; <sup>c</sup> – результаты сравнения с помощью дисперсионного анализа (ANOVA; различия между группами считали достоверными при p-value <0,05).

**Таблица 4.** Нежелательные явления

	Инсулин Лизпро двухфазный 25 (N=48)		Хумалог® Микс 25 (N = 48)		p-value
	Количество субъектов (%)	Количество случаев	Количество субъектов (%)	Количество случаев	
Нежелательные явления	11 (22,92)	Легкая	12	Легкая	7
		Средняя	0	Средняя	0
		Тяжелая	0	Тяжелая	0
		Всего	12	Всего	7
			7 (14,58)		0,2956a



**Рис. 3.** Усредненные фармакодинамические кривые «СИГ-время» после подкожной инъекции тестируемого препарата Инсулин Лизпро двухфазный 25 и препарата сравнения Хумалог® Микс.

Согласно полученным результатам, построены 90% ДИ отношений средних значений  $C_{ins,max}$  и  $AUC_{ins,0-12<sup>t</sup>}$  а также 95% ДИ отношений средних значений  $GIR_{max}$  и  $AUC_{GIR0-12}$  ТП и ПС. Данные приведены в табл. 2 и табл. 3. Нахождение данных внутри допустимых интервалов (80–125%) свидетельствует о сопоставимости ФК- и ФД-профилей ИП.

### Обсуждение основного исхода исследования

В соответствии с регуляторными требованиями [11, 12, 17] статистическая оценка эквивалентности ИП была проведена на основании укладывания 90% ДИ отношения первичных ФК-конечных точек ТП к ПС в заранее опреде-

ленные границы эквивалентности. Границами эквивалентности служили рекомендованные европейскими и отечественными требованиями к изучению биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих рекомбинантный инсулин и аналоги инсулина 80–125%. В данном исследовании было выявлено, что ДИ для логарифмически преобразованного отношения значений параметра  $C_{ins,max}$  составил 87,75–99,90%, а  $AUC_{ins,0-12}$  – 83,76–96,98%. Это подтверждает высокое подобие ТП Инсулин Лизпро двухфазный 25 оригинальному препарату.

Выявленные статистически значимые различия  $AUC_{ins,0-12}$  ( $p=0,027$ ) не подтвердились данными ФД. Так,  $p$ -value  $AUC_{GIR0-12}$  было 0,307 при укладывании ДИ этого показателя в границы эквивалентности. Совокупность этих факторов с тем, что и сам  $AUC_{ins,0-12}$  укладывается в границы эквивалентности, позволяет сделать вывод об отсутствии клинической значимости выявленных ФК-различий  $AUC_{ins,0-12}$ . Данные статистические различия могут быть связаны с величиной выборки, которая позволяет найти различия между эквивалентными препаратами [27]. Так, выборка для этого исследования рассчитывалась для наиболее вариабельного параметра  $AUC_{ins}$  и предполагался коэффициент вариабельности (CV) 38%, в то время как в исследовании CV был 20,87%. Более низкая внутрииндивидуальная вариабельность позволяет при доказательстве эквивалентности находить статистически значимые различия в измеряемых параметрах. При наличии таких ситуаций решающую роль играет укладывание ДИ в границы эквивалентности [28].

#### Обсуждение дополнительных исходов исследования

Статистическая оценка эквивалентности ФД-показателей ИП была проведена на основании укладывания 95% ДИ отношения первичных ФД-параметров ТП к ПС в заранее определенные границы эквивалентности [11, 12, 17]. Границами эквивалентности служили рекомендованные европейскими и отечественными требованиями к изучению биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих рекомбинантный инсулин и аналоги инсулина 80–125%. В данном исследовании было выявлено, что ДИ для логарифмически преобразованного отношения значений параметра  $GIR_{max}$  и  $AUC_{GIR0-12}$  ТП и ПС составили 93,33–111,06% и 83,76–96,98% соответственно. Это подтверждает высокое подобие ТП Инсулин Лизпро двухфазный 25 оригинальному препарату.

Для смесей инсулинов средней продолжительности действия также имеют клиническое значение показатели начального действия: частичные  $AUC_{GIR0-2}$ ,  $AUC_{GIR0-6}$  а также  $tGIR_{max}$  и  $tGIR_{lag}$  (см. табл. 3). Полученные показатели не имели статистически значимых различий ТП и ПС, что также подтверждает высокую сопоставимость эффектов препаратов Инсулин Лизпро двухфазный 25 и Хумалог® Микс 25.

#### Ограничения исследования

Используя популяцию здоровых волонтеров, было минимизировано влияние факторов сопутствующих заболеваний на показатели концентрации инсулина и глюкозы в плазме крови. Тем не менее полученные данные

на однородной выборке без сопутствующих факторов искажения можно экстраполировать на всю популяцию пациентов с СД.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного двойного слепого рандомизированного сравнительного перекрестного исследования ФК препаратов Инсулин Лизпро двухфазный 25, суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл (ОАО «Герофарм-Био», Россия) и Хумалог® Микс 25, суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл («Лилли Франс», Франция) с использованием метода ГЭК на здоровых добровольцах ТП Инсулин Лизпро и ПС Хумалог® Микс 25 являются эквивалентными. Сопоставимость также подтверждена на основе полученных данных ФД.

Сходность фармакологических (ФК/ФД) характеристик данных типов инсулинов в совокупности с полученными данными физико-химических и функциональных свойств позволяет экстраполировать эффективность референтного препарата Хумалог® Микс 25, суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл («Лилли Франс», Франция) на ТП Инсулин Лизпро двухфазный 25, суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл (ОАО «Герофарм-Био», Россия) без проведения полномасштабных клинических исследований сравнительной эффективности. Тем не менее следующим этапом изучения биосимилярности препаратов инсулина будет исследование не худшей иммуногенности препарата Инсулин Лизпро двухфазный 25 по сравнению с препаратом Хумалог® Микс 25.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Спонсор данного клинического исследования – ОАО «Герофарм-Био».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют о существовании следующих конфликтов интересов: 1) Майоров А.Ю., Кокшарова Е.О. и Мишина Е.Е. являются представителями клинического центра, проводившего описываемое клиническое исследование при финансовой поддержке ГК «Герофарм». 2) Драй Р.В., Макаренко И.Е. и Авдеева О.И. являются сотрудниками ОАО «Герофарм-Био».

**Участие авторов.** Майоров А.Ю. - главный исследователь, проведение клэм-исследований, рецензирование статьи; Кокшарова Е.О. – проведение визитов согласно протоколу исследования, включая клэм-исследования, редактирование статьи; Мишина Е.Е. – проведение визитов согласно протоколу исследования, включая клэм-исследования, редактирование статьи; Авдеева О.И. – написание отчетной документации по исследованию, написание статьи; Драй Р.В. - интерпретация результатов, рецензирование статьи; Макаренко И.Е. – интерпретация результатов, рецензирование статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность за проектное руководство Афонькиной Алёне Валерьевне, ведение базы данных – Зиннатулиной Белле Раифовне и монитору Беликовой Татьяне Михайловне. Также особая благодарность выражается главному исследователю центра ООО «БиоЭк» Федотову Ивану Александровичу и всем сотрудникам центра, принимавшим участие в исследовании.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. [Dedov II, Melnichenko GA. *Endokrinologiya. National guidelines. Short edition*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)]
2. Zhang P, Zhang X, Brown J, et al. Erratum to "Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030" *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;92(2):301. doi: 10.1016/j.diabres.2010.12.025
3. Dunn CJ, Plosker GL. Insulin lispro: a pharmacoeconomic review of its use in diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(14):989-1025. doi: 10.2165/00019053-200220140-00004
4. Roach P, Woodworth JR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin lispro mixtures. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(13):1043-1057. doi: 10.2165/00003088-200241130-00003
5. White JR, Jr., Campbell RK, Hirsch I. Insulin analogues: new agents for improving glycemic control. *Postgrad Med*. 1997;101(2):58-60, 63-55, 70. doi: 10.3810/pgm.1997.02.157
6. Garber AJ, Ligthelm R, Christiansen JS, Liebl A. Premixed insulin treatment for type 2 diabetes: analogue or human? *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(5):630-639. doi: 10.1111/j.1463-1326.2006.00654.x
7. Федеральный закон Российской Федерации № 61 от 12 апреля 2010 «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law of the Russian Federation № 61 of 12 Apr 2010 "Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv". (In Russ.)]
8. Davies M, Dahl D, Heise T, et al. Introduction of biosimilar insulins in Europe. *Diabet Med*. 2017;34(10):1340-1353. doi: 10.1111/dme.13400
9. European Medicines Agency. *Abasaglar Insulin Glargine. EPAR Summary for the Public*. 2015.
10. European Medicines Agency. *Lusduna Insulin Glargine. EPAR Summary for the Public*. 2017.
11. European Medicines Agency. *Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues*. 2015.
12. European Medicines Agency. *Guideline on similar biological medicinal products*. 2005.
13. European Medicines Agency. *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues*. 2015.
14. European Medicines Agency. *Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins*. 2007.
15. European Medicines Agency. *Guideline on the investigation of bioequivalence*. 2010.
16. European Medicines Agency. *Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins*. 2007.
17. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, глава 15.7 «Доклиническая и клиническая разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих рекомбинантный инсулин и аналоги инсулина». [Rules for the Study of Biological Medicines of the Eurasian Economic Union, chapter 15.7 "Doklinicheskaya i klinicheskaya razrabotka bioanalognykh (biopodobnykh) lekarstvennykh preparatov, soderzhashchikh rekombinantnyy insulin i analogi insulina". (In Russ.)]
18. Разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих в качестве фармацевтической субстанции генно-инженерный инсулин человека или аналоги инсулина человека. В кн.: Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том IV. – М.: Полиграф-плюс; 2014. [*Razrabotka bioanalognykh (biopodobnykh) lekarstvennykh preparatov, soderzhashchikh v kachestve farmatsevticheskoy substantsii genno-inzhenernyy insulin cheloveka ili analogi insulina cheloveka*. In: *Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennykh sredstv*. Vol. IV. Moscow: Poligraf-plyus; 2014. (In Russ.)]
19. Решение № 89 от 3 ноября 2016 года «Об утверждении правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». [Decision № 89 of Nov 3 2016 "Ob utverzhdenii pravil provedeniya issledovaniy biologicheskikh lekarstvennykh sredstv Evraziyskogo ekonomicheskogo soyuza". (In Russ.)]
20. Heinemann L, Anderson JH, Jr. Measurement of insulin absorption and insulin action. *Diabetes Technol Ther*. 2004;6(5):698-718. doi: 10.1089/dia.2004.6.698
21. Heise T, Zijlstra E, Nosek L, et al. Euglycaemic glucose clamp: what it can and cannot do, and how to do it. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(10):962-972. doi: 10.1111/dom.12703
22. Hompesch M, Rave K. An analysis of how to measure glucose during glucose clamps: are glucose meters ready for research? *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(5):896-898. doi: 10.1177/193229680800200522
23. Rabiee A, Magruder JT, Grant C, et al. Accuracy and reliability of the Nova StatStrip(R) glucose meter for real-time blood glucose determinations during glucose clamp studies. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(5):1195-1201. doi: 10.1177/193229681000400519
24. Lindquist KA, Chow K, West A, et al. The StatStrip glucose monitor is suitable for use during hyperinsulinemic euglycemic clamps in a pediatric population. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(5):298-302. doi: 10.1089/dia.2013.0288
25. Heise T, Weyer C, Serwas A, et al. Time-Action Profiles of Novel Premixed Preparations of Insulin Lispro and NPL Insulin. *Diabetes Care*. 1998;21(5):800-803. doi: 10.2337/diacare.21.5.800
26. Решение № 85 от 3 ноября 2016 года «Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского Экономического Союза». [Decision № 85 of 3 Nov 2016 "Pravila provedeniya issledovaniy bioekvivalentnosti lekarstvennykh preparatov v ramkakh Evraziyskogo Ekonomicheskogo Soyuz". (In Russ.)]
27. Filipe A, Pedroso P, Almeida S, et al. Bioequivalence study of two formulations of ibandronic acid 150-mg film-coated tablets in healthy volunteers under fasting conditions: a randomized, open-label, three-way, reference-replicated crossover study. *Drugs R D*. 2014;14(2):105-112. doi: 10.1007/s40268-014-0044-x
28. du Prel JB, Hommel G, Rohrig B, Blettner M. Confidence interval or p-value?: part 4 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(19):335-339. doi: 10.3238/arztebl.2009.0335

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Макаренко Игорь Евгеньевич**, к.м.н., медицинский научный советник ГК «Герофарм» [**Igor E. Makarenko**, MD, PhD]; адрес: 191144, Санкт-Петербург, Дегтярный переулок, д. 11, лит. Б. [address: 11, lit. B, Degtyarny pereulok, St. Petersburg, 191144 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2308-0608>; eLibrary SPIN: 8213-1789; e-mail: [igor.makarenko@geropharm.com](mailto:igor.makarenko@geropharm.com)

**Майоров Александр Юрьевич**, д.м.н. [Alexander Y. Mayorov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/000-0001-5825-3287>; eLibrary SPIN: 4275-7779; e-mail: [education@endocrincentr.ru](mailto:education@endocrincentr.ru)

**Кокшарова Екатерина Олеговна** [Ekaterina O. Koksharova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9896-4681>; eLibrary SPIN: 335-3438; e-mail: [katekoksharova@gmail.com](mailto:katekoksharova@gmail.com)

**Мишина Екатерина Евгеньевна** [Ekaterina E. Mishina, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5371-8708>; eLibrary SPIN: 2115-7697; e-mail: [eka-mi@rambler.ru](mailto:eka-mi@rambler.ru)

**Драй Роман Васильевич**, к.м.н. [Roman V. Drai, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4594-6097>; eLibrary SPIN: 5271-0404; e-mail: [roman.drai@geropharm.com](mailto:roman.drai@geropharm.com)

**Авдеева Ольга Ильинична**, к.фарм.н. [Olga I. Avdeeva, PhD in Pharmaceutical Science]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6759-4283>; eLibrary SPIN: 2395-3691; e-mail: [olga.avdeeva@geropharm.com](mailto:olga.avdeeva@geropharm.com)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Майоров А.Ю., Кокшарова Е.О., Мишина Е.Е., Драй Р.В., Авдеева О.И., Макаренко И.Е. Оценка эквивалентности биоаналога инсулин лизпро двухфазный 25 (ОАО «Герофарм-био», Россия) и Хумалог® Микс 25 («Лилли Франс», Франция) с использованием метода эугликемического гиперинсулинемического клэмпа на здоровых добровольцах // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №6. — С. 462-471. doi: 10.14341/DM9802

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Mayorov AY, Koksharova EO, Mishina EE, Drai RV, Avdeeva OI, Makarenko IE. Assessment the equivalence of the bioanalogue insulin lizpro biphasic 25 (Geropharm-bio, Russia) and Humalog® Mix 25 (Lilly France, France) using the euglycemic hyperinsulinum clamp method on healthy volunteers. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(6):462-471. doi: 10.14341/DM9802