

Комментарий пресс-службы компании Герофарм

РинЛиз® является биосимиляром препарата Хумалог® и выпускается в двух формах – картриджах и одноразовых перезаполненных шприц-ручках.

В соответствии с российским законодательством и международными требованиями (ЕМА) в ходе комплекса исследований были доказаны идентичность (высокой степени сходности) молекул референтного (эталонного) и разрабатываемого препаратов с последующим доказательством идентичности попадания молекулы в центральный кровоток (эквивалентной биодоступности).

Все проведенные исследования, в том числе исследования физико-химических свойств, выявили высокую степень схожести разрабатываемых компанией ГЕРОФАРМ референтным инсулинам: были получены высокой степени схожести данные в in-vitro фармакодинамических исследованиях, были доказаны эквивалентная биодоступность в гиперинсулинемических эугликемических клэмпях и сопоставимая иммуногенность. Все данные были представлены для экспертизы в Министерство здравоохранения Российской Федерации, по результатам которой были выданы соответствующие регистрационные удостоверения.

В соответствии с результатами проведенных исследований, инсулин РинЛиз® по своим физико-химическим свойствам полностью соответствует оригинальному препарату Хумалог® (лизпро). При этом, картриджи, в которых он выпускается, универсальны. Таким образом картриджи РинЛиз®, кроме оригинальных Ринсапен® I и Ринсапен® II, подходят также к таким ручкам (в том числе с шагом 0.5 Ед) как Хумапен Саввио, Хумапен Люксура, Хумапен Эрго2.

При этом, возникающие вопросы по использованию препарата в рамках терапии конкретного пациента необходимо обсуждать с лечащим врачом, который на основании собственного медицинского опыта и имеющихся у него данных, в том числе инструкции по медицинскому применению, сможет дать на них обоснованный ответ.

Перед регистрацией биосимиляров аналогов инсулина ГЕРОФАРМ проводится комплекс доклинических и клинических исследований в соответствии с российскими регуляторными требованиями и международными стандартами.

При исследовании биосимиляров необходимо в первую очередь доказать высокую степень схожести молекул референтного и разрабатываемого препаратов. После этого – идентичность попадания молекулы в центральный кровоток (эквивалентную биодоступность).

В том случае, если идентичные молекулы попадают к месту своего действия одинаково, то и действовать они будут одинаково.

При успешном доказательстве идентичности молекулы и эквивалентной биодоступности, а также проведенном исследовании безопасности, все характеристики референтного препарата применимы к разрабатываемому препарату. Показания, противопоказания, нежелательные реакции, поведение препарата на разных группах пациентов (пожилых, детях, беременных, с недостаточностью почек, печени и т.д.) в данном случае экстраполируются с инструкции по медицинскому применению референтного (эталонного) препарата на разрабатываемый.

Поэтому в отношении разрабатываемого биосимилярного препарата не нужно проводить всех тех исследований, которые были проведены для референтного препарата.

Такой подход к исследованиям биосимиляров инсулина закреплен в международных гайдлайнах (например, Европейского медицинского агентства). На территории России и ЕАЭС такие исследования регламентируются рядом руководств:

- Глава 15.7 «Доклиническая и клиническая разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих рекомбинантный инсулин и аналоги инсулина» из Решения № 89 от 3 ноября 2016 года «Об утверждении правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза»;
- Глава 15 «Подобные биологические лекарственные препараты» из Решения № 89 от 3 ноября 2016 года «Об утверждении правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза»;
- Глава 11 «Оценка иммуногенности терапевтических белков, полученных с использованием биотехнологических методов» из Решения № 89 от 3 ноября 2016 года «Об утверждении правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза»;
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза»;
- Руководство по экспертизе лекарственных средств, Том IV. – М.: ПОЛИГРАФ-ПЛЮС, 2014 – 172 с., Разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих в качестве фармацевтической субстанции генно-инженерный инсулин человека или аналоги инсулина человека.

Какие исследования проводил ГЕРОФАРМ?

Комплекс сравнительных исследований биосимиляров аналогов инсулина ГЕРОФАРМ с референтным препаратом включал три этапа:

- 1) Исследование физико-химических свойств – для доказательства идентичности состава референтного инсулина и инсулина ГЕРОФАРМ;
- 2) In vitro фармакодинамические исследования – для доказательства идентичности механизма действия на клеточных линиях;
- 3) Клинические исследования – для доказательства идентичности действия на людях.

При этом, в соответствии с рекомендациями Евразийского экономического союза (приняты на основании документов Европейского Медицинского Агентства) проведение клинических исследований включало 2 этапа.

1. Исследование фармакокинетики и фармакодинамики – идентичности всасывания инсулинов в центральный кровоток, метаболизма и выведение его оттуда;
2. Исследования безопасности с акцентом на иммуногенность.

1 этап – исследование фармакокинетики и фармакодинамики – идентичности всасывания инсулинов в центральный кровоток, метаболизма и выведение его оттуда

В качестве «золотого стандарта» на данном этапе ГЕРОФАРМ использовал гиперинсулинемический эугликемический клэмп, который выполнялся по стандартной международной методике.

Его дизайн представляет собой двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и фармакодинамики на здоровых добровольцах или пациентах с сахарным диабетом 1 типа. Клиническая фаза такого исследования состоит, как правило, из этапа скрининга, 2 этапов введения препарата (клэмпов), этапа «отмывки» и заключительного визита. Во время процедуры клэмпов осуществляется отбор образцов крови для фармакокинетического исследования и оценка фармакодинамики.

ГЕРОФАРМ является первой компанией в Российской Федерации, проводящей клэмп-исследования с целью регистрации лекарственных препаратов. Исследования были проведены в одних из наиболее опытных клинических центров РФ - ФГБУ «НМИЦ эндокринологии Минздрава России» и НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России, под руководством высококвалифицированных главных исследователей.

2 этап – исследования безопасности с акцентом на иммуногенность

Исследования безопасности представляют собой стандартные многоцентровые исследования с параллельным дизайном, которые максимально приближены к реальной клинической практике и включают пациентов с сахарным диабетом 1 или 2 типа.

Все проведенные исследования выявили высокую степень схожести разрабатываемых компанией ГЕРОФАРМ референтным инсулинам: были получены высокой степени схожести данные в *in-vitro* фармакодинамических исследованиях, были доказаны эквивалентная биодоступность в гиперинсулинемических эугликемических клэмпах и сопоставимая иммуногенность. Доказаны схожая эффективность и безопасность препаратов: гликированный гемоглобин, концентрация глюкозы натощак, суточные профили гликемии препаратов совпадают. Количество гипогликемий и реакций в местах инъекций при использовании биосимиляров ГЕРОФАРМ не превышает таковое для оригинальных препаратов.

Все данные были представлены для экспертизы в Министерство здравоохранения Российской Федерации, по результатам которой были выданы соответствующие регистрационные удостоверения.

Клинические исследования биосимиляров на детях не проводятся ни в Российской Федерации, ни в странах с высоким уровнем регулирования – например, на территории Евросоюза и США. Вследствие высокой степени сопоставимости препаратов и эквивалентной биодоступности все показания и противопоказания инструкции по медицинскому применению референтного препарата были экстраполированы на разрабатываемые биоаналоги компании ГЕРОФАРМ. Это следует из того, что одинаковые молекулы, попадая к месту своего действия будут обладать одинаковыми эффектами и нежелательными реакциями. Поэтому проведение исследований на отдельных популяциях, в т.ч. на детях и беременных женщинах, избыточно. Кроме того, это не

этично, поскольку эффект препарата заранее известен, а любое клиническое исследование сопряжено с неудобствами для его участников.