

Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии

В.В. Птушкин¹, А.Д. Кулагин², Е.А. Лукина³, И.Л. Давыдкин⁴, Т.С. Константинова⁵, В.С. Шамрай⁶, Н.В. Минаева⁷, Д.А. Кудлай⁸, Е.В. Гапченко⁸, О.А. Маркова⁸, А.Ю. Борозинец⁸

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

⁵ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия;

⁶ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия;

⁷ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, Киров, Россия;

⁸АО «ГЕНЕРИУМ», Москва, Россия

Резюме

В настоящее время основным патогенетическим методом лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) является терапия рекомбинантными моноклональными антителами, блокирующими C5-компонент системы комплемента. Экулизумаб – первый биотехнологический лекарственный препарат, являющийся моноклональным антителом, с доказанной клинической эффективностью и безопасностью для лечения больных ПНГ, который используется в мировой клинической практике. В России в рамках реализации государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 гг. разработан препарат Элизария (АО «ГЕНЕРИУМ») – первый биоаналог оригинального препарата экулизумаб.

Цель. Изучение фармакокинетических и фармакодинамических показателей, а также параметров безопасности и иммуногенности препарата Элизария в фазе индукции терапии у ранее не леченных больных ПНГ.

Материалы и методы. В исследование включены 11 пациентов с ПНГ в возрасте от 26 до 75 лет, ранее не получавших экулизумаб. Каждому из участников исследования вводили исследуемый препарат Элизария в дозе 600 мг внутривенно капельно один раз в неделю в течение 4 нед.

Результаты. В ходе клинического исследования отмечено, что концентрация исследуемого препарата значительно увеличивается к моменту окончания инфузии и далее постепенно снижается до минимума в конце интервала дозирования. Средние значения концентрации экулизумаба за 5 мин до введения исследуемого препарата на всех визитах превышали 35 мкг/мл, минимальную концентрацию, достаточную для полного ингибирования внутрисосудистого гемолиза у больных ПНГ. Фармакодинамическая эффективность препарата Элизария подтверждалась снижением концентрации мембраноатакующего комплекса (МАК) после окончания первой инфузии препарата с поддержанием ее на стабильных уровнях до визита 5. Стойкое снижение концентрации МАК и четырехкратное снижение средних значений лактатдегидрогеназы к визиту 5 с 1286,4 до 280,9 Ед/л продемонстрировало выраженное снижение активности и стабилизацию гемолитического процесса в результате индукции терапии препаратом Элизария в дозе 600 мг один раз в неделю и подтверждало эффективность исследуемого препарата. Из 9 нежелательных явлений только 5 имели связь с применением исследуемого препарата, включая одно серьезное – в виде аллергической реакции, имевшее, по мнению исследователя, возможную причинно-следственную связь с инфузией исследуемого препарата. У 2 больных выявлены связывающие антилекарственные антитела в низком титре без нейтрализующей активности во время лечения исследуемым препаратом, что может свидетельствовать о его низкой иммуногенности.

Заключение. В ходе исследования оценены фармакокинетические и фармакодинамические свойства препарата Элизария в режиме индукции терапии у ранее не леченных больных ПНГ, подтверждающие его эффективность. В исследовании продемонстрированы безопасность и низкая иммуногенность исследуемого препарата.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, система комплемента, экулизумаб, Элизария, безопасность, фармакокинетика, фармакодинамика.

Для цитирования: Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (7): 77–84. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000818

Results of phase Ib open multicenter clinical trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy

V.V. Ptushkin¹, A.D. Kulagin², E.A. Lukina³, I.L. Davydkin⁴, T.S. Konstantinova⁵, V.S. Shamrai⁶, N.V. Minaeva⁷, D.A. Kudlay⁸, E.V. Gapchenko⁸, O.A. Markova⁸, A.Yu. Borozinets⁸

¹Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³National Hematology Medical Research Center, Moscow, Russia;

⁴Samara State Medical University, Samara, Russia;

⁵Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1, Yekaterinburg, Russia;

⁶Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia;

⁷Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russia;

⁸JSC GENERIUM, Moscow, Russia

Currently, the main pathogenetic method for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is the treatment with recombinant monoclonal antibodies that block the C5 component of the complement system. Eculizumab is the first biotechnological drug, which is a monoclonal antibody, with proven clinical efficacy and safety for the treatment of patients with PNH, which is used in world clinical practice. In Russia, in the framework of the state program "Development of the pharmaceutical and medical industry" for 2013–2020 was developed Elizaria (JSC GENERIUM) – the first biosimilar of the original drug eculizumab.

Aim. To evaluate the pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters, as well as safety and immunogenicity parameters of the drug Elizaria in the induction phase of therapy in previously untreated patients with PNH.

Materials and methods. The study included 11 patients with PNH aged 26 to 75 years who had not previously received eculizumab. Each of the study participants was injected with the studied drug Elizaria at a dose of 600 mg intravenously once a week for 4 weeks.

Results. During the clinical study, it was noted that the concentration of the studied drug significantly increased by the time the infusion was completed and then gradually decreased to a minimum at the end of the dosing interval. The average concentration of eculizumab 5 minutes before the administration of the study drug at all visits exceeded 35 µg/ml, the minimum concentration sufficient to completely inhibit intravascular hemolysis in patients with PNH. The pharmacodynamic efficacy of the drug Elizaria was confirmed by a decrease in the concentration of the membrane-attack complex (MAC) after the first infusion of the drug was maintained at stable levels until visit 5. A persistent decrease in the level of MAC and a four-fold decrease in the average values of lactate dehydrogenase to visit 5 from 1286.4 to 280.9 U/l demonstrated a marked decrease in activity and stabilization of the hemolytic process against the background of the induction of therapy with Elizaria at a dose of 600 mg once a week and confirmed the efficacy of the study drug. Among the 9 adverse events, only 5 had a relationship with the studied drug, including one serious adverse event – in the form of an allergic reaction, which, according to the researcher, had a possible cause-effect relationship with the infusion of the studied drug. In 2 patients, low-titer binding anti-drug antibodies were detected without neutralizing activity during treatment with the studied drug, which may indicate its low immunogenicity.

Conclusion. The study evaluated the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the drug Elizaria in the regimen of induction therapy in previously untreated patients with PNH, confirming its efficacy. The study demonstrated the safety and low immunogenicity of the study drug.

Key words: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, complement system, eculizumab, Elizaria, safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

For citation: Ptushkin V.V., Kulagin A.D., Lukina E.A., et al. Results of phase Ib open multicenter clinical trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (7): 77–84. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000818

АЛА – антилекарственные антитела
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МАК – мембраноатакующий комплекс
НЯ – нежелательное явление
ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия

СНЯ – серьезное нежелательное явление
ФД – фармакодинамический
ФК – фармакокинетический
Ig – иммуноглобулин

Введение

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – редкое приобретенное жизнеугрожающее клональное заболевание крови, развивающееся в результате экспансии одного или нескольких клонов гемопоэтических стволовых кроветворных клеток с соматической мутацией и характеризующееся хроническим внутрисосудистым гемолизом, костномозговой недостаточностью, повышенным риском развития тромботических осложнений, почечной недостаточности и легочной гипертензии. Развитие ПНГ обусловлено соматической мутацией в X-сцепленном гене фосфатидилинозитол гликана класса А (PIG-A), приводящей к дефициту гликозилфосфатидилинозитоловой «якорной» структуры (GPI-связанных белков), которая осуществляет фиксацию широкого спектра белков на мембранах клеток крови, в том числе ингибиторов комплемента [1–3]. В результате развивается дефицит или отсутствие на поверхности клеток крови, связанных GPI-якорем с мембраной клеток ингибиторов комплемента – CD55, блокирующего активацию C3-конвертазы комплемента, и CD59, блокирующего формирование мембраноатакующего комплекса (МАК), что приводит к комплементзависимому лизису эритроцитов, активации тромбоцитов, провоспалительным и протромботическим эффектам [4, 5]. Клинические проявления и прогноз ПНГ у взрослых и детей детально охарактеризованы в крупных когортных исследованиях в России [6, 7].

В течение многих лет терапевтическая тактика при ПНГ имела ограниченные возможности. Прорывом в лечении стало применение патогенетической терапии моноклональным антителом экулизумаб, блокирующим белок комплемента C5. В настоящее время патогенетическая антикомплемментарная терапия и трансплантация аллогенного костного мозга являются основными эффективными методами лечения классической ПНГ [1, 2, 8].

Гуманизированное моноклональное антитело экулизумаб эффективно блокирует терминальный этап активации системы комплемента, связываясь с C5-компонентом, и одобрено во многих странах для таргетного патогенетического лечения ПНГ [9–11]. Экулизумаб обладает очень хорошим профилем безопасности при длительном применении и позволяет значительно снизить частоту осложнений и смертность пациентов с ПНГ [2]. Однако преимущества применения экулизумаба в лечении больных ПНГ связаны с существенными экономическими затратами, которые могут ограничивать его использование [12, 13].

В Российской Федерации в рамках реализации государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 гг. для увеличения производства и обеспеченности жизненно необходимыми и важнейшими отечественными лекарственными средствами [14] российской биотехнологической компанией ООО «МБЦ «Генериум» была начата разработка биоаналогичного препарата Элизария (экулизумаб) для

лечения ПНГ, проводимая в соответствии с международными требованиями [15–17].

В ходе разработки препарата проведены сравнительные доклинические исследования, которые продемонстрировали отсутствие токсичности и хорошую переносимость препарата Элизария, а также его сопоставимость с оригинальным препаратом по показателям качества [18]. Полученные результаты доклинических исследований стали основанием для проведения дальнейших клинических исследований [19].

Цель исследования – оценка безопасности, фармакокинетики (ФК) и фармакодинамических (ФД) параметров препарата Элизария (АО «ГЕНЕРИУМ», Россия) у ранее не леченных пациентов с ПНГ в фазе индукции терапии.

Материалы и методы

Открытое проспективное несравнительное исследование безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики препарата Элизария у ранее не леченных пациентов с ПНГ 1b фазы (ECU-PNH-1b) одобрено Минздравом России 14.08.2018 (разрешение №414) и проведено на базе 7 исследовательских центров. В исследование планировалось включение больных ПНГ мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет, подписавших информированное согласие на участие в исследовании и соответствовавших основным критериям включения в исследование:

1. Установленный диагноз ПНГ, подтвержденный результатами проточной цитометрии по оценке размера ПНГ-клона эритроцитов и лейкоцитов [20], с внутрисосудистым гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами в настоящее время или в анамнезе, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях, и без признаков других заболеваний, связанных с недостаточностью костного мозга.
2. Отсутствие ранее лечения экулизумабом или прекращение терапии экулизумабом в течение не менее 70 дней до первого введения исследуемого препарата.

Сведения об авторах:

Кулагин Александр Дмитриевич – д.м.н, проф. каф. гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-9589-4136

Лукина Елена Алексеевна – д.м.н., проф., зав. отд. орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-8774-850X

Давыдкин Игорь Леонидович – д.м.н., проф., проректор по научной работе ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0003-0645-7645

Константинова Татьяна Семеновна – к.м.н., зав. отд. ГБУЗ «СОКБ №1». ORCID: 0000-0003-4687-0784

Шамрай Владимир Степанович – зав. отд-нием ГБУ РОКБ. ORCID: 0000-0002-3254-4788

Минаева Наталья Викторовна – зам. дир. по лечебной работе. ФГБУН «КНИИ гематологии и переливания крови». ORCID: 0000-0002-8479-3217

Кудлай Дмитрий Анатольевич – д.м.н., проф., ген. дир. АО «ГЕНЕРИУМ». ORCID: 0000-0003-1878-4467

Гапченко Елена Васильевна – зам. ген. дир. АО «ГЕНЕРИУМ» по вопросам клинических исследований, фармаконадзора и регистрации. ORCID: 0000-0002-6817-5531.

Маркова Оксана Анатольевна – нач. науч. отд. АО «ГЕНЕРИУМ». ORCID: 0000-0002-1179-3881

Борозинец Антон Юрьевич – к.м.н., мед. советник АО «ГЕНЕРИУМ». ORCID: 0000-0002-4863-8471

3. Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) на скрининге, превышающая в 1,5 раза и более верхнюю границу нормы.

4. Стабильная доза антикоагулянтов в течение как минимум 4 нед до начала скрининга в случае их применения.

Средний период полувыведения оригинального препарата Солирис составляет около 11,3 дня [21]. В случае наличия опыта предшествующего применения экулизумаба «отмывочный» период длительностью более 6 периодов полувыведения составлял не менее 67,8 дня. В связи с этим пациент расценивался как ранее не леченный после «отмывочного» периода 70 дней от момента последнего введения оригинального препарата, что гарантированно исключало возможность воздействия предыдущего лечения и позволяло оценить степень взаимосвязи между суммарными концентрациями экулизумаба в сыворотке и гемолитической активностью системы комплемента.

В исследование не включались больные с заболеваниями, связанными с недостаточностью костного мозга при наличии ПНГ-клона (апластическая анемия, миелодиспластический синдром, первичный идиопатический миелофиброз); наследственными болезнями комплемента; синдромом приобретенного иммунодефицита; участники других клинических исследований лекарственного препарата Элизария; с гиперчувствительностью к исследуемому препарату, его компонентам, а также действующим веществам и компонентам вакцины для профилактики менингококковых инфекций; перенесенными в прошлом инфекционными заболеваниями, вызванными микроорганизмами *Neisseria meningitidis*.

Пациент мог быть исключен в ходе исследования по следующим причинам: развитие 2 явлений и более токсичности 3-й степени тяжести или 1 явления и более токсичности 4-й степени тяжести по критериям STCAE 5.0, по мнению исследователя, связанных с применением исследуемого препарата; выявление онкологического заболевания; развитие менингококковой инфекции; прием пациентом запрещенных к применению в исследовании препаратов (иммунодепрессанты, кроме экулизумаба, глюкокортикостероиды, андрогены, препараты эритропоэтина, варфарин в нестабильной дозе, отказ от участия или несоблюдение пациентом процедур исследования; наличие значительных отклонений от протокола.

Исследование носило несравнительный характер и проводилось в одной группе ранее не леченных пациентов с ПНГ. Каждый из участников исследования получал исследуемый препарат Элизария в дозе 600 мг (2 флакона по 30 мл, 10 мг/мл) внутривенно капельно длительностью 30 мин один раз в неделю в течение 4 нед. Исследование состояло из периода скрининга длительностью до 16 дней и периода индукции терапии длительностью 22 дня. Пациенты, завершившие исследование по протоколу, для дальнейшего лечения экулизумабом переводились в продолженное исследование ECU-PNH-III-X «Исследование безопасности и иммуногенности долгосрочной терапии препаратом Элизария пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией, ранее принимавших участие в клинических исследованиях данного препарата» (extension study). Все визиты и про-

Контактная информация:

Птушкин Вадим Вадимович – д.м.н., проф., зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». Тел.: +7(495)945-94-78; e-mail: vadimvadim@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-9368-6050

цедуры выполнили 10 пациентов – популяция PP, один пациент досрочно выбыл из исследования по причине развития нежелательного явления (НЯ) в виде аллергической реакции.

Отбор образцов крови для изучения фармакокинетики и фармакодинамики проводился у всех пациентов на визите 2 – за 15 мин до введения препарата, непосредственно после введения, через $1 \text{ ч} \pm 5 \text{ мин}$, $3 \text{ ч} \pm 5 \text{ мин}$, $6 \text{ ч} \pm 5 \text{ мин}$, $12 \text{ ч} \pm 5 \text{ мин}$, $24 \text{ ч} \pm 30 \text{ мин}$, $48 \text{ ч} \pm 30 \text{ мин}$, $96 \text{ ч} \pm 30 \text{ мин}$, $168 \text{ ч} \pm 30 \text{ мин}$ (соответствует первому отбору крови на визите 3) после окончания инфузии. На визитах 3, 4, 5 – за 15 мин до введения препарата, непосредственно после окончания инфузии экулизумаба в исследуемой дозе.

В исследовании изучались следующие фармакокинетические параметры:

1. Основные:

- C_{min} – минимальная концентрация препарата.
- C_{max} – максимальная концентрация препарата.
- C_{trough} – минимальная концентрация препарата в конце интервала дозирования после установления стационарного распределения.
- $AUC_{t,ss}$ – площадь под кривой «концентрация–время» на протяжении интервала дозирования после установления стационарного распределения.

2. Дополнительные:

- T_{max} – время достижения максимальной концентрации.
- $T_{1/2}$ – период полувыведения.
- K_{el} – константа элиминации препарата.
- MRT – среднее время удержания.
- Cl – клиренс.
- V_{ss} – объем распределения в стационарном состоянии.

Количественное определение концентрации общего (связанного и свободного) экулизумаба проводилось в центральной лаборатории отдела аналитических методов ООО «МБЦ «Генериум» валидированным методом биослойной интерферометрии с помощью интерферометра Octet® QKe System (Pall ForteBio). Метод основан на интерферометрическом измерении кинетики взаимодействия Fab-фрагмента антиидиотипического моноклонального рекомбинантного антитела против экулизумаба, иммобилизованного на биосенсоре, с экулизумабом в исследуемом образце сыворотки крови. Перед проведением количественного определения концентрации общего экулизумаба в исследуемых образцах сыворотки крови пациентов произведена валидация аналитического метода. Все расчеты выполнялись в автоматическом режиме с использованием программного обеспечения Octet® Software, v.10.0 (Pall ForteBio).

В исследовании проводилась оценка ФД-свойств препарата Элизария по динамике концентрации МАК (C5b-9) в различных временных точках. Количественное определение концентрации МАК в сыворотке крови проводилось в центральной лаборатории отдела аналитических методов ООО «МБЦ «Генериум» методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора «MicroVue Complement SC5b-9 Plus EIA MicroVue Complement SC5b-9 Plus EIA» (Quidel, USA).

Оценку иммуногенности препарата Элизария проводили на основании количества и доли пациентов с наличием антилекарственных антител (АЛА), титра АЛА и их нейтрализующей активности. Определение содержания связывающих (общих) АЛА к экулизумабу в образцах плазмы крови пациентов проводилось методом, основанным на твердофазном иммуноферментном анализе в «бридж»-формате.

Оценку безопасности препарата Элизария проводили на основании:

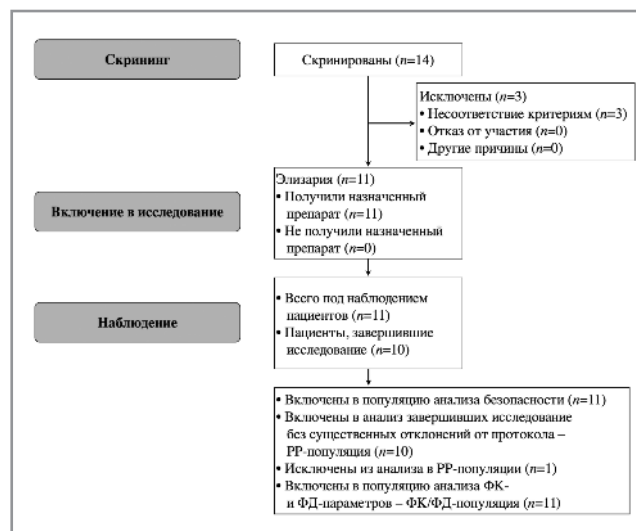


Рис. 1. Блок-схема исследования (по стандарту CONSORT).

- частоты и тяжести НЯ, серьезных нежелательных явлений (СНЯ), в том числе связанных с применением исследуемого препарата, по данным жалоб, физического осмотра, оценки показателей жизненно важных функций, лабораторных и инструментальных исследований, дневников пациентов во время проведения лечения;
- изменений показателей жизненно важных функций, результатов физического осмотра, электрокардиографии, доплер-эхокардиографии, а также лабораторных показателей на визите 5 относительно исходного значения на скрининге.

Оценку эффективности проводили по площади под кривой «концентрация ЛДГ–время» ($LDH \text{ AUC}$) в течение периода индукции терапии исследуемым препаратом Элизария (между визитами 2 и 5 включительно). Данный показатель рассчитывали индивидуально для каждого пациента с помощью метода трапеций с дальнейшим построением усредненной кривой «концентрация ЛДГ–время». Представление полученных результатов проводилось с учетом общепринятых рекомендаций [22].

Для анализа данных использовались стандартные методы, доступные в программе Stata (StataCorp LLC), версия 14 [23]. При проведении статистического анализа изучили четыре популяции пациентов. Все пациенты, включенные в исследование, – FAS-популяция, full analyses set. Эта популяция основная для оценки эффективности, также использовалась для описания исходных характеристик, включая демографические и антропометрические показатели пациентов и данные по основному и сопутствующим заболеваниям. В анализ параметров безопасности и иммуногенности включались все пациенты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата (популяция безопасности). Анализ параметров эффективности проведен у всех пациентов, завершивших исследование без значительных отклонений от протокола во вспомогательной популяции (PP-популяция, Per protocol) и для которых имелись данные, достаточные для оценки площади под кривой «концентрация ЛДГ–время» в указанном временном диапазоне. Вспомогательная PP-популяция являлась необходимой для проверки надежности основных выводов исследования в отношении альтернативных вариантов популяции пациентов, отобранной для анализа.

Анализ ФК- и ФД-показателей проводился у всех пациентов, у которых имелись данные для оценки по крайней

Таблица 1. Анализ фармакокинетических параметров

Параметр	Cmin, мкг/мл	Cmax, мкг/мл	Ctrough, мкг/мл	AUCt, ss, мкг*ч/мл	AUCinf, мкг*ч/мл	Tmax, ч	T1/2, ч	Kel, ч-1	MRT, ч	Cl, мл/ч	Vss, л
N	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
M	47,09	257,78	47,09	18470,01	25322,52	1,22	77,45	0,0102	110,29	30,43	2,84
SD	33,75	44,77	33,75	6403,62	15068,90	1,23	36,45	0,0031	53,72	16,24	0,79
gMean	39,23	254,35	24,42	17380,2	22230,2	0,88	72,02	0,096	102,26	26,99	2,76
95% ДИ для gMean	(26,05; 59,09)	(226,76; 285,30)	(26,05; 59,09)	(13448,7; 22461,0)	(15645,7; 31585,9)	(0,52; 1,48)	(56,11; 92,45)	(0,0075; 0,0124)	(79,44; 131,64)	(19,00; 38,35)	(2,34; 3,25)
Min	15,3	191,9	15,3	7345,1	8357,9	0,5	45,9	0,0039	68,5	9,3	2,1
Max	134,4	327,0	134,4	30247,0	64586,2	3,7	177,1	0,0151	258,9	71,8	4,9
Me	33,9	241,4	33,9	17951,1	22814,2	0,7	65,9	0,0105	94,1	26,3	2,6
IQR	28,5	81,7	28,5	8419,4	10594,9	1,1	31,4	0,0047	49,7	13,8	1,0
CV, %	71,7	17,4	71,7	34,7	59,5	100,3	47,1	30,6	48,7	53,4	27,9

мере одного из запланированных ФК/ФД-параметров (ФК/ФД-популяция).

Для описания исходных характеристик пациентов, представляющих численные переменные (возраст, масса тела, лабораторные показатели и др.), вычислены следующие характеристики: число непропущенных значений (N); минимальное значение (Min); максимальное значение (Max); арифметическое среднее (Mean); стандартное отклонение (SD); 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего, медиана (Me); межквартильный размах (IQR). Для качественных и категориальных переменных (пол, данные анамнеза, предшествующая терапия, сопутствующие заболевания, частота развития НЯ/СНЯ, доля пациентов с отклонениями по данным физикального осмотра и электрокардиографии) приведены абсолютное количество в формате n/N, а также доля (%). Для измерений концентрации и ФК-параметров дескриптивная статистика дополнительно включает геометрические средние значения и коэффициенты вариации.

При анализе данных проведено предварительное тестирование количественных переменных на нормальность распределения с помощью теста Шапиро–Уилка, а также теста на асимметрию и эксцесс с указанием значения *p* при тестировании нулевой гипотезы о нормальном распределении переменной. В случае нормального распределения для статистического анализа применялись параметрические тесты: *t*-тест, парный *t*-тест. При значительном отклонении от нормальности (*p*<0,05) использовали непараметрические тесты: тест Манна–Уитни, тест Уилкоксона. Для оценки динамики показателей между визитами использовали тест Фридмана.

Результаты

В исследование были включены 11 пациентов, вошедших в популяцию FAS (8 женщин и 3 мужчин), в возрасте от 26 до 75 лет (средний возраст 40,6±15,3 года) с индексом массы тела в диапазоне от 17,6 до 28,0 кг/м² (рис. 1). Все пациенты, включенные в исследование, – европеоидной расы. Десять (91%) пациентов завершили исследование без значимых отклонений от протокола и были включены в популяцию PP.

Изучение ФК- и ФД-показателей препарата проводилось у всех 11 (100%) пациентов. На визите 2 максимальная кон-

центрация экулизумаба – 255,05±46,77 мкг/мл зарегистрирована сразу после окончания инфузии, затем она планомерно снижалась до 47,09±33,75 мкг/мл к моменту следующего введения, причем наблюдался рост вариабельности, более выраженный в конце интервала дозирования. На визитах 3–5 средние значения концентрации общего экулизумаба за 5 мин до введения исследуемого препарата до и после установления стационарного состояния превышали 35 мкг/мл, минимальную концентрацию, достаточную для полного ингибирования внутрисосудистого гемолиза у больных ПНГ. Средняя концентрация препарата перед следующим введением (Ctrough) составила 47,09±33,75 мкг/мл (рис. 2, см. на цветной вклейке).

На основании зарегистрированных значений концентрации общего экулизумаба в сыворотке крови рассчитали индивидуальные ФК-параметры. Описательная статистика ФК-параметров приведена в табл. 1 с указанием геометрического среднего и коэффициента вариации.

В ходе клинического исследования выявлено стойкое снижение уровня МАК при проведении индукционной терапии препаратом Элизария в дозе 600 мг один раз в неделю. При этом на фоне постепенного повышения концентрации общего экулизумаба в крови уровень МАК сохраняется на стабильных низких значениях. В процессе исследования концентрация МАК находилась в пределах референсного интервала по завершении инфузии препарата и незначительно превосходила его к окончанию недельного периода после инфузии (к началу следующей инфузии). На визите 4 концентрация МАК находилась в пределах нормальных значений также и перед введением исследуемого препарата (рис. 2, см. на цветной вклейке).

В ходе оценки эффективности исследуемого препарата установлено, что среднее значение LDH AUC у пациентов, завершивших исследование по протоколу (PP), составило 17552,95±8347,31 Ед/л*дней и у всех пациентов, включенных в исследование (FAS), – 16658,82±8456,00 Ед/л*дней. Показано четырехкратное снижение средних значений ЛДГ к визиту 5 с 1286,4 до 280,9 Ед/л, что говорит о выраженном снижении активности и стабилизации гемолитического процесса в результате индукции терапии препаратом Элизария у ранее не леченных пациентов (рис. 3, см. на цветной вклейке). Статистически достоверного изменения динамики ПНГ-клона эритроцитов и гранулоцитов в ходе исследования не выявлено.

Таблица 2. НЯ, зарегистрированные в анализируемый период, по тяжести, категориям связи с введением исследуемого препарата, классам систем органов у пациентов группы лечения препаратом Элизария

Предпочтительный термин	Тяжесть	Связь с исследуемым препаратом	N	%
Любой	Степень 1		2/11	18,2
	Степень 2		3/11	27,3
	Степень 3		1/11	9,1
		Определенная	1/11	9,1
		Возможная	2/11	18,2
		Сомнительная	1/11	9,1
		Нет связи	2/11	18,2
Лабораторные исследования				
Проба Кумбса положительная	Степень 1	1 – возможная	2/11	18,2
		1 – сомнительная		
Непрямая проба Кумбса положительная	Степень 1	Определенная	1/11	9,1
		1 – возможная		
Всего в системе органов	Степень 1	1 – сомнительная	3/11	27,3
		1 – определенная		
<i>Нарушения в системе крови и лимфатической системе</i>				
Анемия	Степень 2	Нет связи	2/11	18,2
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>				
Гипестезия слизистой полости рта	Степень 1	Возможная	1/11	9,1
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				
Аллергические реакции	Степень 4	Возможная	1/11	9,1
<i>Инфекции и инвазии</i>				
Вирус герпеса	Степень 1	Возможная	1/11	9,1
<i>Нарушения метаболизма и обмена веществ</i>				
Гипергликемия	Степень 2	Нет связи	1/11	9,1

Анализ показателей иммуногенности (число и доля пациентов с наличием АЛА, титр АЛА и их нейтрализующая активность) выявил наличие связывающих АЛА у 2 пациентов в низком титре. У пациента №0105 суммарный титр антител (IgG и IgM), выявленных на визитах 2 и 5, составил 1:50. У пациента №0106 титр антител (IgG), выявленных на визите 5, составил 1:10. Нейтрализующая активность АЛА у данных пациентов не выявлена. Нейтрализующие АЛА вступают в комплекс с экулизумабом и блокируют его взаимодействие с C5-компонентом комплемента, в то время как выявленные связывающие АЛА не препятствуют взаимодействию экулизумаба с C5-компонентом комплемента и не изменяют его эффективность.

В анализ безопасности включены все 11 пациентов, участвовавшие в клиническом исследовании, поскольку они получили по крайней мере одну дозу исследуемого препарата Элизария. В ходе исследования зарегистрировано 9 НЯ после применения данного препарата. Среди всех зарегистрированных НЯ 5 эпизодов у 3 пациентов имели как минимум возможную связь с исследуемым препаратом Элизария (табл. 2). Доля пациентов с НЯ, связанными с применением препарата, составила 27,3%. У 2 пациентов отмечалась положительная проба Кумбса, у 1 пациента наблюдалась оральная гипестезия и у 1 пациента – герпес-вирусная инфекция. Также в исследовании зарегистрировано одно СНЯ – системная аллергическая реакция, которая, по мнению исследователя, имела возможную связь с исследуемым препаратом и разрешилась без последствий. У большинства пациентов зарегистрированные НЯ –

не выше 2-й степени тяжести. Среди зарегистрированных в исследовании 9 эпизодов НЯ у пациентов группы лечения препаратом Элизария 5 (55,6%) эпизодов не разрешились, 3 (33,3%) разрешились без последствий для пациента, исход 1 (11,1%) эпизода неизвестен. Вместе с тем только для 1 (11,1%) эпизода НЯ потребовалось медикаментозное лечение.

При анализе лабораторных показателей крови отмечено статистически значимое снижение показателей аспартатаминотрансферазы, ЛДГ на визите 5 по отношению к визиту 1 ($p=0,0033$), а также статистически значимое повышение гаптоглобина на визите 5 по отношению к визиту 1 ($p=0,0049$), что объясняется положительным эффектом препарата Элизария по снижению гемолитической активности. В показателях общего анализа мочи и коагулограммы статистически значимых изменений нет. Отмечена тенденция к снижению среднего давления в легочной артерии. За все время исследования на разных визитах у 5 пациентов выявлено 21 клинически значимое отклонение по результатам физикального обследования. Данные отклонения регистрировались преимущественно при осмотре кожных покровов, слизистых оболочек и органа зрения. При этом статистически значимых изменений относительно визита скрининга не выявлено ($p>0,05$).

Обсуждение

Полученные в ходе данного клинического исследования результаты позволили установить характерный ФК-про-

филь препарата Элизария в ходе индукции терапии ПНГ. При этом отмечено, что концентрация препарата значительно увеличивается к моменту окончания инфузии и далее постепенно снижается до минимума в конце интервала дозирования. Средние значения концентрации экулизумаба за 5 мин до введения исследуемого препарата на всех визитах превышали 35 мкг/мл, минимальную концентрацию, достаточную для полного ингибирования внутрисосудистого гемолиза у больных ПНГ. Также продемонстрирована фармакодинамическая эффективность препарата Элизария, проявляющаяся снижением концентрации МАК после окончания первой инфузии препарата с поддержанием ее на стабильных уровнях до визита 5. Стойкое снижение концентрации МАК и четырехкратное снижение средних значений ЛДГ к визиту 5 с 1286,4 до 280,9 Ед/л демонстрировало выраженное снижение активности и стабилизацию гемолитического процесса в результате индукции терапии препаратом Элизария в дозе 600 мг один раз в неделю и подтверждало эффективность исследуемого препарата. Таким образом, полученные в исследовании данные по эффективности дополняют данные других клинических исследований препарата Элизария [19] и сопоставимы с опубликованными литературными данными по референтному препарату Солирис («Алексион Фарма ГмБХ», Швейцария) у пациентов с ПНГ [21, 24, 25]. НЯ, зарегистрированные в ходе проведения исследования, в наибольшей доле пациентов относились к лабораторным и инструментальным показателям и нарушениям со стороны крови и лимфатической системы. Из 9 НЯ только 5 НЯ имели связь с применением исследуемого препарата. В исследовании зарегистрировано 1 СНЯ в виде аллергической реакции, имевшее, по мнению исследователя, возможную причинно-следственную связь с

инфузией исследуемого препарата. Данное СНЯ разрешилось без последствий, но послужило причиной для исключения пациента из исследования. Все НЯ, связанные с исследуемым препаратом, являлись ожидаемыми и приведены в инструкции по применению референтного препарата [21]. У 2 больных ПНГ выявлены связывающие АЛА в низком титре во время лечения препаратом Элизария. В обоих случаях нейтрализующая активность АЛА отсутствовала, что указывает на низкую иммуногенность исследуемого препарата.

Заключение

Результаты проведенного клинического исследования свидетельствуют об эффективности препарата Элизария в дозе 600 мг один раз в неделю у ранее не леченных пациентов с ПНГ в фазе индукции терапии. Полученные в ходе исследования данные о ФК-свойствах и ФД-активности исследуемого препарата подтверждают обоснованность используемого режима дозирования для достижения эффективной индукции терапии у больных ПНГ. В исследовании продемонстрированы безопасность и низкая иммуногенность исследуемого препарата.

Финансирование: исследование проведено при финансовой поддержке АО «ГЕНЕРИУМ».

Конфликт интересов: В.В. Птушкин, А.Д. Кулагин, Е.А. Лукина, И.Л. Давыдкин, Т.С. Константинова, В.С. Шамрай, Н.В. Минаева участвуют в проведении клинических исследований, организуемых АО «ГЕНЕРИУМ», Д.А. Кудлай, Е.В. Гапченко, О.А. Маркова, А.Ю. Борозинцев являются сотрудниками АО «ГЕНЕРИУМ».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 124(18):2804-11. doi: 10.1182/blood-2014-02-522128
2. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Птушкин В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии. *Онкогематология*. 2014;2:20-8. [Kulagin AD, Lisukov IA, Ptushkin VV, et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Onkogematologiya*. 2014;2:20-8 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8346-2014-9-2-20-28
3. Лисуков И.А., Кулагин А.Д., Афанасьев Б.В. Лечение пароксизмальной ночной гемоглобинурии. *Онкогематология*. 2012;3:49-54. [Lisukov IA, Kulagin AD, Afanasyev BV. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Onkogematologiya*. 2012;3:49-54 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8346-2012-7-3-49-54
4. Kinoshita T. Congenital defects in the expression of the glycosylphosphatidylinositol-anchored complement regulatory proteins CD59 and decay-accelerating factor. *Seminars in Hematology*. 2018;55(3):136-40. doi: 10.1053/j.seminhematol.2018.04.004
5. Parker CJ. Update on the Diagnosis and Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;1:208-16. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.208
6. Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В. и др. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии: анализ 150 наблюдений. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(3):333-41 [Kulagin AD, Klimova OU, Dobronravov AV, et al. Clinical manifestation and diagnostic errors of classical paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: analysis of 150 observations. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2017;10(3):333-41 (In Russ.)]. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-341
7. Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В. и др. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей и взрослых: сравнительный клинический профиль и долгосрочный прогноз. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018;17(3):11-21 [Kulagin AD, Klimova OU, Dobronravov AV, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children and adults: a comparative clinical profile and long-term prognosis. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2018;17(3):11-21 (In Russ.)]. doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-11-21
8. Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, et al. Spanish Consensus Statement for Diagnosis and Treatment of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(6):278.e1-7. doi: 10.1016/j.medcli.2015.12.012
9. Hillmen P, Young N, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006; 355(12):1233-43. doi: 10.1056/NEJMoa061648
10. Devos T, Meers S, Boeckx N. Diagnosis and management of PNH: Review and recommendations from a Belgian expert panel. *Eur J Haematol*. 2018;101(6):737-49. doi: 10.1111/ejh.13166
11. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю. и др. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск: Наука, 2018 [Kuznik BI, Sturov VG, Levshin N, et al. Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children and adolescents: pathogenesis, clinical features, diagnosis, therapy and prevention. Novosibirsk: Nauka, 2018 (In Russ.)]. doi: 10.21682/2311-1267-2019-6-3-54-58
12. Coyle D, Cheung MC, Evans GA. Opportunity Cost of Funding Drugs for Rare Diseases: The Cost-Effectiveness of Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Med Decis Making*. 2014;34(8):1016-29. doi: 10.1177/0272989X14539731

13. Kulagin A, Klimova O, Rudakova T, et al. Benefits and limitations of long-term eculizumab treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Real-world data from large cohort study in Russia. *Blood*. 2018;132(Suppl. 1):2589. doi: 10.1182/blood-2018-99-120139
14. Основные данные по государственной программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы. М.: Минпромторг России, 2014 [Basic data on the state program "Development of the pharmaceutical and medical industry" for 2013–2020. Moscow: Ministry of Industry and Trade of Russia, 2014 (In Russ.)]. http://minpromtorg.gov.ru/common/upload/files/docs/MinProm_02.06.14.pdf
15. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза. Утверждены решением №89 от 03.11.2016 [Rules for conducting research on biological drugs of the Eurasian Economic Union. Approved by decision No. 89 of 03/03/2016 (in Russ.)]. <http://docs.cntd.ru/document/456026116>
16. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BWP/42832/2005 Rev1. *Eur Med Agen*. 2015;13. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf
17. Иванов Р., Секарёва Г., Кравцова О. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2014;1:21-36 [Ivanov R, Sekaryova G, Kravtsova O, et al. The rules for conducting research on bioanalogue medicines (bioanalogs). *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2014;1:21-36 (In Russ.)].
18. Симонов В.М., Пантюшенко М.С., Казаров А.А. и др. Разработка и валидация методики определения концентрации экулизумаба в плазме крови человека с применением технологии биослойной интерферометрии. БИОпрепараты. *Профилактика, диагностика, лечение*. 2017;17(3):158-64 [Simonov VM, Pantyushenko MS, Kazarov AA, et al. Development and validation of a method for determining the concentration of eculizumab in human plasma using biolayer interferometry technology. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2017;17(3):158-64 (In Russ.)].
19. Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E, et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood*. 2019;134(Suppl. 1):3748. doi: 10.1182/blood-2019-125693
20. Sipol AA, Babenko EV, Borisov VI, et al. An inter-laboratory comparison of PNH clone detection by high-sensitivity flow cytometry in a Russian cohort. *Hematology*. 2015;20(1):31–8. doi: 10.1179/1607845414Y.0000000162
21. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Солирис®, регистрационный номер ЛП-001150, согласована с Минздравом России 07.12.2016 г. [Instructions for the use of the medicinal product for medical use, Soliris®, registration number LP-001150, agreed with the Ministry of Health of Russia on December 7, 2016 (In Russ.)]. <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-lp-001159.html>
22. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. М.: Практическая медицина, 2011 [Mamaev AN, Kudlay DA. Data visualization in presentations, reports and studies. Moscow: Practical medicine, 2011 (In Russ.)].
23. Stata Statistical Software: Release 14. College Station T: SL, 2. <https://www.stata.com>
24. Hillmen P, Young N, Schubert J, et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1233-43. doi: 10.1056/NEJMoa061648
25. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011;117:6786-92. doi: 10.1182/blood-2011-02-333997

Поступила 29.06.2020