

РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ПЕРЕКРЕСТНОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ, ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИХ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТА РОМИПЛОСТИМ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

А.Л. Вёрткин¹, Г.Ю. Кнорринг¹, И.В. Рогова¹, П.О. Асадуллин¹, С.А. Кучер¹,
В.А. Харьковский¹, Ю.В. Седякина¹, О.А. Маркова², Р.О. Матюшина², А.Ю. Борозинец²
¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20/1;
²АО «ГЕНЕРИУМ»; Россия, 123112 Москва, ул. Тестовская, 10

Резюме. Введение. Перспективным направлением в лечении иммунной тромбоцитопении в настоящее время является использование агонистов тромбопоэтиновых рецепторов, среди которых широко используется пептидное антитело ромиплостим. **Цели исследования:** изучение безопасности, переносимости и фармакодинамической эквивалентности, а также предварительное изучение фармакокинетических свойств и иммуногенности исследуемого препарата Стимплейт в сравнении с референтным препаратом Энплейт при однократном подкожном введении здоровым добровольцам. **Материалы и методы.** В открытое рандомизированное перекрестное в двух периодах исследование безопасности, переносимости, фармакодинамики (ФД) и фармакокинетики (ФК) исследуемого препарата в сравнении с референтным препаратом были включены 30 здоровых добровольцев в возрасте 18–49 лет, рандомизированных в соотношении 1:1 в 2 группы. Для сравнительной оценки свойств препаратов в группе 1 в периоде I вводился исследуемый препарат в дозе 2 мкг/кг, в периоде II – референтный препарат в дозе 2 мкг/кг; в группе 2 препараты вводились в обратной последовательности в дозе 2 мкг/кг. **Результаты.** При межгрупповом сравнении количества тромбоцитов статистически значимых различий ни в одной из временных точек (от момента введения исследуемого и референтного препаратов) не выявлено ($p > 0,05$). Проведенное межгрупповое сравнение ФД параметров – максимального уровня тромбоцитов (P_{max}), площади под кривой («уровень тромбоцитов – время», AUC_{0-t}), времени регистрации максимального уровня тромбоцитов (T_{max}), отношения максимального уровня тромбоцитов к исходному (до введения препарата, P_{max}/P_0) не выявило статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$). Продемонстрирована фармакодинамическая эквивалентность исследуемого и референтного препаратов. Проведенный фармакокинетический анализ продемонстрировал высокую вариабельность параметров ФК. Статистически значимых различий между группами по концентрации ромиплостима в крови не выявлено ($p > 0,05$), что свидетельствует о схожести фармакокинетических профилей исследуемого и референтного препарата. **Заключение.** Препарат Стимплейт в сравнении с референтным препаратом у здоровых добровольцев при однократном подкожном введении хорошо переносился, был сопоставим по изучаемым параметрам безопасности и иммуногенности, был эквивалентен по параметрам ФД и имел схожий фармакокинетический профиль.

Ключевые слова: первичная иммунная тромбоцитопения, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, ромиплостим, тромбоциты

Автор для корреспонденции: Вёрткин Аркадий Львович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20/1. E-mail: kafedrakf@mail.ru

Статья поступила: 14.11.2023. В доработанном виде: 24.12.2023. Принята к печати: 26.01.2024.

Для цитирования: Вёрткин А.Л., Кнорринг Г.Ю., Рогова И.В., Асадуллин П.О., Кучер С.А., Харьковский В.А., Седякина Ю.В., Маркова О.А., Матюшина Р.О., Борозинец А.Ю. Результаты открытого рандомизированного перекрестного сравнительного исследования безопасности, фармакодинамических и фармакокинетических свойств препарата ромиплостим у здоровых добровольцев. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2024;(1):85–95.

RESULTS OF AN OPEN-LABEL RANDOMIZED CROSSOVER COMPARATIVE STUDY OF THE SAFETY, PHARMACODYNAMICS AND PHARMACOKINETICS OF ROMIPLOSTIM IN HEALTHY VOLUNTEERS

ARKADIY L. VERTKIN¹, GERMAN YU. KNORRING¹, IRINA V. ROGOVA¹, PAVEL O. ASADULLIN¹,
SERGEY A. KUCHER¹, VADIM A. KHARKOVSKIY¹, YULIA V. SEDYAKINA¹,
OKSANA A. MARKOVA², RUSAVA O. MATYUSHINA², ANTON YU. BOROZINETS²

¹Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of the Russian Federation;
20/1 Delegatskaya Str., Moscow 127473, Russia;

²GENERIUM JSC; 10 Testovskaya Str., Moscow 123112, Russia

Summary. Introduction. Thrombopoietin receptor agonists, such as widely used peptide antibody romiplostim, are currently a promising direction in the treatment of immune thrombocytopenia. **Aims:** to study safety, tolerability and pharmacodynamic equivalence, as well as to preliminarily evaluate the pharmacokinetic properties and immunogenicity of the study drug Stimplate compared with the reference drug Enplate when administered as a single subcutaneous injection in healthy volunteers. **Materials and Methods.** An open-label randomized, two-period crossover study was conducted to evaluate the safety, tolerability, pharmacodynamics (PD) and pharmacokinetics (PK) of the study drug compared with the reference drug. The study included 30 healthy volunteers aged 18–49 years, randomized in a 1:1 ratio into two groups. To compare the properties of drugs in the first group, the study drug was administered at a dose of 2 µg/kg in period I, and the reference drug was administered at the same dose in period II; in the second group, the drugs were administered in the reverse order at a dose of 2 µg/kg. **Results.** No statistically significant differences in platelet counts were found between groups at any of the time points from the moment of administration of the study and reference drugs ($p > 0.05$). An intergroup comparison of the PD parameters, including maximum platelet level (P_{max}), area the “platelet level–time” curve (AUC_{plt}), time of registration of the maximum platelet level (T_{max}), and the ratio of the maximum platelet level to baseline (before drug administration, P_{max}/P_0) did not reveal any statistically significant differences between the groups ($p > 0.05$). The study demonstrated the pharmacodynamic equivalence of the study and reference drugs. The pharmacokinetic analysis showed high variability of PK parameters. There were no statistically significant differences between the groups in terms of blood romiplostim concentration ($p > 0.05$), which indicates the similarity of the PK profiles of the study and reference drugs. **Conclusion.** In healthy volunteers, a single subcutaneous administration of Stimplate was well tolerated and showed comparable safety and immunogenicity parameters, equivalent pharmacodynamic parameters, and a similar pharmacokinetic profile to the reference drug.

Keywords: primary immune thrombocytopenia, idiopathic thrombocytopenic purpura, romiplostim, platelets

Correspondence: Arkadiy L. Vertkin, Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medical Care, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya Str, Moscow 127473, Russia. E-mail: kafedrakf@mail.ru

Received: 14.11.2023. Revised: 24.12.2023. Accepted: 26.01.2024.

For citation: Vertkin A.L., Knorring G.Yu., Rogova I.V., Asadullin P.O., Kucher S.A., Kharkovsky V.A., Sedyakina Yu.V., Markova O.A., Matyushina R.O., Borozinets A. Yu. Results of an open-label randomized crossover comparative study of the safety, pharmacodynamics and pharmacokinetics of romiplostim in healthy volunteers. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2024;(1):85–95. (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Первичная иммунная тромбоцитопения (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, ИТП) — это аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников — мегакариоцитов, что вызывает не только повышенную деструкцию тромбоцитов, но и неадекватный тромбоцитопоз, характеризующийся изолированной тромбоцитопенией ниже $100,0 \times 10^9/\text{л}$ и наличием/отсутствием геморрагического синдрома различной степени выраженности [1–3].

В связи с отсутствием четких критериев диагноз ИТП является диагнозом исключения, для установления которого требуется проведение комплексного обследования, исключающего заболевания и состояния иммунной и неиммунной природы, протекающие с тромбоцитопенией [3, 4].

Заболеваемость ИТП в мире составляет 1,6–3,9 случаев на 100 тыс. населения в год, распространенность колеблется от 4,5 до 20 случаев на 100 тыс. населения. Распределение больных ИТП в Российской Федерации по возрасту составляет: до 30 лет — 19,8% больных, от 30 до 40 лет — 16,2%, от 41 до 50 лет — 12,8%, от 51 до 60 лет — 20,4%, от 61 до 70 лет — 23%, старше 70 лет — 7,8% больных. ИТП не имеет географических особенностей; мужчины болеют в 2–3 раза реже женщин [1].

Основная цель терапии ИТП — купирование геморрагического синдрома и повышение количества

тромбоцитов до безопасного уровня. Безопасным считается количество тромбоцитов не менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$, что обеспечивает хорошее качество жизни больного без спонтанной кровоточивости [1].

Применяемые методы лечения показывают различный уровень эффективности. Например, препараты первой линии (глюкокортикоиды, иммуноглобулины) признаются успешными у 80–90% больных; однако более чем у половины развивается рецидив в течение нескольких месяцев или лет от начальной терапии, что требует длительной поддерживающей терапии низкими дозами кортикостероидов (5–10 мг преднизолона). Однако в 30% случаев хронической ИТП кортикостероиды оказываются неэффективными или их дальнейшее применение ограничено противопоказаниями (сахарный диабет, остеопороз, катаракта, инфекция и т. д.). К следующей второй линии лечения относится спленэктомия как способ удаления основного плацдарма разрушения тромбоцитов, эффективность которой оценивается в 66% [2, 5, 6]. Однако спленэктомия сопровождается увеличением сердечно-сосудистых заболеваний и легочной гипертензии [5, 7], в связи с чем основным направлением второй линии терапии является применение препаратов из группы агонистов тромбопоэтиновых рецепторов, первым и одним из основных представителей которой является ромиплостим [8–10].

Ромиплостим представляет собой пептидное антигено, молекула которого состоит из Fc-фрагмента человеческого иммуноглобулина IgG1, при этом каждая

одноцепочечная субъединица соединена ковалентной связью в С-конце с пептидной цепью, содержащей 2 тромбозептин (ТПО) рецептор-связывающих фрагмента. Ромиплостим участвует в проведении сигнала и активации внутриклеточной транскрипции посредством связывания с рецепторами ТПО (также известный как cMpl) и индуцирует образование тромбоцитов [11]. В клинических исследованиях показано, что ромиплостим вызывает дозозависимое увеличение количества тромбоцитов у пациентов с ИТП [12, 13].

Препарат Стимплеит разрабатывается АО «ГЕНЕ-РИУМ» (Россия) в качестве биоаналога референтному препарату Энплеит (Амджен Европа Б.В., Нидерланды). В ходе ранее проведенных доклинических исследований была продемонстрирована сопоставимость препарата Стимплеит с референтным препаратом по физико-химическим и биологическим свойствам, параметрам токсикокинетики, иммуногенности, местнораздражающему действию, токсичности при однократном и многократном введении [14]. Полученные результаты дали основание к переходу на клинический этап разработки и проведению клинического исследования I фазы № RMP-ITP-I.

Цели исследования: изучение безопасности, переносимости и фармакодинамической эквивалентности, а также предварительное изучение фармакокинетических свойств и иммуногенности исследуемого препарата Стимплеит в сравнении с референтным препаратом Энплеит при однократном подкожном введении здоровым добровольцам.

Выбор фармакодинамических параметров в качестве конечной точки доказательства эквивалентности обусловлен тем, что клиническая эффективность ромиплостима определяется увеличением образования тромбоцитов, индуцированным активацией внутриклеточной транскрипции посредством связывания ромиплостима с рецепторами ТПО. Кроме того, опубликованные данные показывают, что в безопасной для здоровых добровольцев дозе 2 мкг/кг референтный препарат Энплеит обладает очень низкой биодоступностью [15], которая не позволит получить достаточное количество данных для оценки основных параметров фармакокинетики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Клиническое исследование № RMP-ITP-I являлось открытым рандомизированным перекрестным в двух периодах сравнительным исследованием безопасности, переносимости, фармакодинамических и фармакокинетических свойств препарата Стимплеит (исследуемый препарат) и препарата Энплеит (референтный препарат, препарат сравнения) у здоровых добровольцев при однократном подкожном введении. В исследование были включены 30 здоровых добровольцев в возрасте 18–49 лет (включительно), рандомизированных в соотношении 1:1 в 2 группы.

Критерии включения: добровольцы мужского пола; возраст от 18 до 49 лет включительно; верифицированный диагноз «здоров» по данным клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования; уровень тромбоцитов в крови не ниже $200 \times 10^9/\text{л}$ и не выше $400 \times 10^9/\text{л}$; индекс массы тела (ИМТ) от 18,5 до 30 кг/м² включительно; подписанное информированное согласие на участие в исследовании; согласие использовать не менее двух методов контрацепции в отношении с партнерами в ходе всего исследования.

Критерии невключения: возраст менее 18 и более 49 лет; лекарственная непереносимость; судорожные приступы в анамнезе; депо-инъекции или применение имплантатов других препаратов за 3 мес до начала исследования; особый образ жизни (работа в ночное время, экстремальные физические нагрузки); острые инфекционные заболевания менее чем за 4 нед до начала исследования; донорская сдача крови или кровопотеря менее чем за 3 мес до начала исследования; наличие в анамнезе аллергических реакций, аутоиммунного или онкологического заболевания, гиперчувствительность к действующему веществу, к любому из вспомогательных веществ исследуемого препарата или препарата сравнения, к белкам *E. coli.*, прием лекарственных препаратов и пищевых добавок за предшествующие 14 дней; злоупотребление алкоголем или лекарственными препаратами в анамнезе; курение; положительные тесты на алкоголь, наркотические и сильнодействующие лекарственные средства.

Периоды исследования

Все добровольцы, включенные в исследование, прошли несколько периодов исследования (рис. 1):

- скрининговый период — до 14 дней от момента подписания информированного согласия (дни от -14 до -1);
- период I (день 1 — день 28) — 28 дней, из которых как минимум первые 48 ч проводились в условиях стационара;
- период «отмывки» между периодами — 7 дней (день 29 — день 35);
- период II (день 36 — день 63) — 28 дней, из которых как минимум первые 48 ч проводились в условиях стационара.

Назначение препаратов в исследовании

Перед введением препарата добровольцы были рандомизированы в 2 группы в соотношении 1:1:

- группа А: добровольцы получали в периоде I исследуемый препарат дозе 2 мкг/кг, в периоде II — референтный препарат в дозе 2 мкг/кг;
- группа Б: добровольцы получали в периоде I референтный препарат в дозе 2 мкг/кг, в периоде II — исследуемый препарат в дозе 2 мкг/кг.

Введение исследуемого или референтного препарата осуществлялось в стационаре под наблюдением

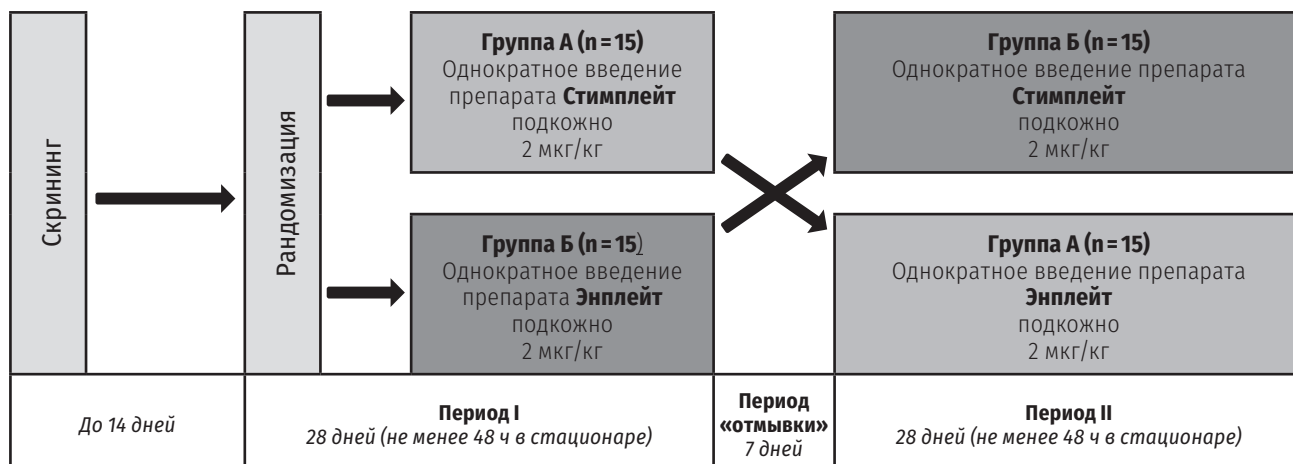


Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design.

врача-исследователя. Дальнейшая оценка состояния добровольца проводилась во время плановых визитов. Каждый доброволец был рандомизирован только один раз.

Исследование фармакодинамических параметров

Протоколом была предусмотрена оценка следующих фармакодинамических параметров:

- P_{max} — максимальный уровень тромбоцитов;
- AUC_{Pt} — площадь под кривой «уровень тромбоцитов — время»;
- T_{max} — время регистрации максимального уровня тромбоцитов;
- P_{max}/P_0 — отношение максимального уровня тромбоцитов к исходному (до введения препарата).

Отбор образцов крови для исследования фармакодинамических параметров осуществляли в заданные 13 временных точек в каждом из периодов исследования:

- **период I** — день 1 (за 5–15 мин до введения препарата); день 3 (через 48 ч ± 30 мин после введения препарата); дни 5, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 20, 28 после введения препарата;
- **период II** — день 36 (за 10 мин ± 5 мин до введения препарата); день 38 (через 48 ч ± 10 мин после введения препарата); дни 40, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 55 и 63 после введения препарата.

Для расчета фармакодинамических параметров определяли количество тромбоцитов при проведении клинического анализа крови с помощью автоматического гематологического анализатора Medonic M20 (Boule Medical AB, Швеция).

Исследование фармакокинетических параметров

Протоколом была предусмотрена оценка следующих фармакокинетических параметров:

- C_{max} — максимальная концентрация ромиплостима;

- AUC_{0-inf} — площадь под кривой «концентрация — время от 0 до бесконечности»;
- CL — системный клиренс;
- $T_{1/2}$ — период полувыведения;
- V_c — центральный объем распределения.

Отбор образцов крови для исследования фармакокинетических параметров производили в заданные 22 временные точки в каждом из периодов исследования: день 1 (за 10 мин ± 5 мин до введения препарата, через 5 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч ± 1 мин, 2 ч ± 1 мин, 4 ч ± 1 мин, 8 ч ± 2 мин, 12 ч ± 2 мин после введения препарата); день 2 (через 24 ч ± 5 мин и 36 ч ± 5 мин после введения препарата); день 3 (через 48 ч ± 10 мин после введения препарата); дни 5, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 20 после введения препарата.

Для определения фармакокинетических параметров использовалась аналитическая методика, основанная на иммуноферментном анализе, количественного определения ромиплостима в образцах сыворотки крови человека. Обработку результатов проводили в автоматическом режиме с использованием программы Microplate Manager, v. 6.3. (Bio-Rad, США).

Показатели безопасности и переносимости

Протоколом предусматривалась регистрация всех нежелательных явлений (НЯ), включая серьезные нежелательные явления (СНЯ), после первого введения здоровому добровольцу исследуемого или референтного препарата и до завершения его участия в исследовании. Добровольцы, принимавшие участие в исследовании, тщательно наблюдались в отношении развития НЯ путем проведения опроса, объективного осмотра, инструментального обследования и контроля лабораторных показателей. Учитывались частота и степень тяжести НЯ/СНЯ, а также их причинно-следственная связь с препаратом, серьезность, интенсивность, вариант исхода, действия в отношении исследуемого препарата и предпринятые меры.

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Проведение данного клинического исследования I фазы было одобрено Минздравом России 28.02.2020 (разрешение № 88), Советом по этике при Минздраве России 28.01.2020 (выписка из протокола № 207), Межвузовским комитетом по этике 20.02.2020 (выписка из протокола № 02). Клиническое исследование было проведено в ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России. Все процедуры исследования проводились после подписания информированного согласия добровольцем.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ был проведен с помощью статистического пакета прикладных программ Stata 14 (StataCorp LLC, США) [16]. При проведении статистического анализа планировалось изучить 4 популяции добровольцев. Популяция всех добровольцев, включенных в исследование (full analyses set, FAS), использовалась для описания базовых характеристик, включая демографические и антропометрические показатели участников. В анализ параметров безопасности были включены все добровольцы, получившие введение исследуемого препарата либо препарата сравнения. Популяции для анализа параметров фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) состояли из добровольцев, для которых были получены данные, достаточные для оценки хотя бы одного ФК или ФД параметра.

Для описания базовых характеристик добровольцев, представляющих численные переменные (возраст, масса тела, лабораторные показатели и др.), были вычислены число непропущенных значений (N), среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), 90% доверительный интервал (ДИ) для среднего, медиана (Med), минимальное значение (Min), максимальное значение (Max), интерквартильный размах (IQR). Для качественных и категориальных переменных (пол, данные анамнеза, частота отклонений по данным физикального осмотра и др.) было указано количество и доля субъектов.

Данные о НЯ были закодированы с использованием медицинского словаря MedDRA в актуальной редакции. Частота развития НЯ/СНЯ в ходе лечения была рассчитана для каждой системы органов (system organ class, SOC) и по предпочтительному термину (preferred term, PT) по абсолютному и относительному количеству добровольцев, у которых развились НЯ. Для анализа категориальных параметров безопасности были использованы методы описательной статистики с указанием абсолютного числа добровольцев в формате n/N, а также доли добровольцев в каждой категории.

Для оценки значений ФД параметров использовали индивидуальные и усредненные ФД кривые, а также описательную статистику для зарегистрированных значений уровня тромбоцитов (для каждого препарата в отдельности). Для оценки полной площади под кривой «уровень тромбоцитов — время» был использован метод трапеций.

При межгрупповом сравнении ФД параметров использовали параметрические или непараметрические методы (в зависимости от типа распределения исследуемых переменных). Для оценки эквивалентности ФД параметров была использована смешанная модель (Mixed model) с использованием логарифма соответствующих ФД параметров в качестве зависимой переменной, включением препарата и периода в качестве фиксированных эффектов, а также номера добровольца в качестве случайного эффекта. Вывод об эквивалентности ФД параметров мог быть сделан, если 90% ДИ полностью укладывался в диапазон 80,00–125,00%.

Для оценки значений ФК параметров были использованы индивидуальные и усредненные ФК кривые, а также описательная статистика для зарегистрированных значений концентрации каждого препарата в отдельности. Для оценки полной площади под кривой «концентрация лекарственного вещества — время» (AUC) был использован метод трапеций.

При межгрупповом сравнении ФК параметров использовались параметрические и непараметрические методы (в зависимости от типа распределения исследуемых переменных). Анализ данных на нормальность распределения был проведен при помощи критерия Шапиро-Уилка, а также с помощью теста на асимметрию и эксцесс. Для статистического анализа ФК параметров и обработки ФК кривых использованы программы Stata 14 (StataCorp LLC, США) и PkSolver ver. 2.0 (ZhangYong, Китай) [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ

ХАРАКТЕРИСТИКА ДОБРОВОЛЬЦЕВ

В скрининговый период исследования был включен 41 доброволец, из числа которых 30 добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 49 лет, соответствовавших критериям отбора, были включены в исследование и рандомизированы в соотношении 1:1 в 2 группы — А и Б (рис. 2). Остальные 11 добровольцев не вошли в исследование в связи с несоответствием критериям отбора.

Обе группы исследования были сопоставимы по демографическим и антропометрическим параметрам, а также основным показателям жизнедеятельности, данным физикального осмотра и ЭКГ. Два добровольца (6,7%) по одному из каждой группы досрочно выбыли из исследования в результате отзыва информированного согласия. При этом доброволец из группы Б получил оба препарата, а доброволец из группы А получил введение только исследуемого препарата в периоде I.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ

Для оценки индивидуальных значений ФД параметров были использованы актуальные значения времени взятия образца. При межгрупповом сравнении

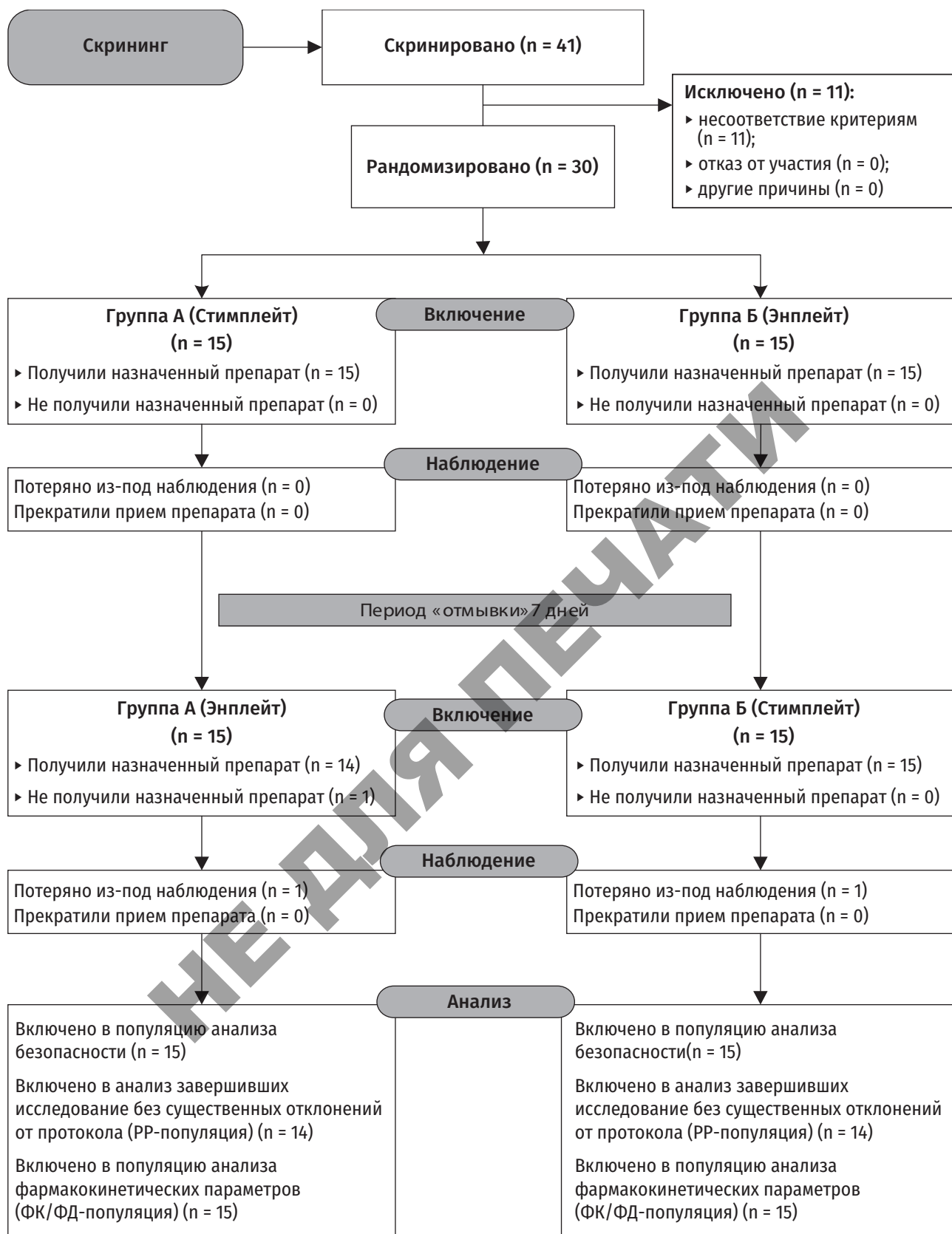


Рис. 2. Распределение добровольцев в ходе исследования.

Примечание: ФК-ФД-популяция — популяция для анализа фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) параметров; РР-популяция — популяция для анализа добровольцев, завершивших исследование по протоколу.

Fig. 2. Distribution of volunteers during the study.

Note: ФК-ФД-population — population for analysis of pharmacokinetic (ФК) and pharmacodynamic (ФД) parameters; РР-population — population for analysis of volunteers who completed the study according to the protocol.

количества тромбоцитов статистически значимых различий ни в одной из временных точек не выявлено ($p > 0,05$). В ходе исследования были получены следующие значения ФД параметров ($M \pm SD$) после введения исследуемого препарата Стимплейт: $P_{\max} = (472,8 \pm 103,5) \times 10^9/\text{л}$, $AUC_{\text{Plt}} = (9069,75 \pm 1850,28) \times 10^9/\text{л} \times \text{дней}$, $T_{\max} = 11,83 \pm 1,47$ дней, $P_{\max}/P_0 = 2,06 \pm 0,53$; после введения референтного препарата Энплейт: $P_{\max} = (498,8 \pm 146,5) \times 10^9/\text{л}$, $AUC_{\text{Plt}} = (9321,98 \pm 2069,44) \times 10^9/\text{л} \times \text{дней}$, $T_{\max} = 11,46 \pm 1,40$ дней, $P_{\max}/P_0 = 2,14 \pm 0,64$.

Проведенное межгрупповое сравнение ФД параметров P_{\max} , AUC_{Plt} , T_{\max} , P_{\max}/P_0 не выявило статистически значимых различий между группами здоровых добровольцев ($p > 0,05$).

Усреднённые ФД кривые «уровень тромбоцитов — время» имеют совпадающие значения (рис. 3). Количество тромбоцитов возрастало, начиная с 3-го дня после введения исследуемого и референтного препаратов, достигало максимума с двукратным увеличением к 11-му дню после введения исследуемого препарата и к 12-му дню после введения референтного препарата с последующим постепенным снижением до исходного уровня к 28-му дню. Максимальный уровень тромбоцитов после введения исследуемого и референтного препаратов несколько превышал верхнюю

границу нормы ($450 \times 10^9/\text{л}$), при этом у добровольцев не было зафиксировано тромбоцитических осложнений.

Для оценки эквивалентности ФД параметров была использована смешанная модель (Mixed model) с использованием логарифма соответствующих ФД параметров в качестве зависимой переменной и включением препарата, группы и периода в качестве фиксированных эффектов, а также номера добровольца в качестве случайного эффекта. Для каждого параметра приведена точечная оценка соотношения геометрических средних, а также 90% ДИ (табл. 1). Проведенный анализ показал, что по всем ФД параметрам препараты соответствовали критериям эквивалентности, поскольку 90% ДИ полностью укладывается в диапазон 80,00–125,00%.

Таким образом, в ходе анализа была доказана фармакодинамическая эквивалентность исследуемых препаратов ромиплостима.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ

Фармакокинетический анализ носил вспомогательный характер и не был предназначен для доказательства фармакокинетической эквивалентности исследуемых

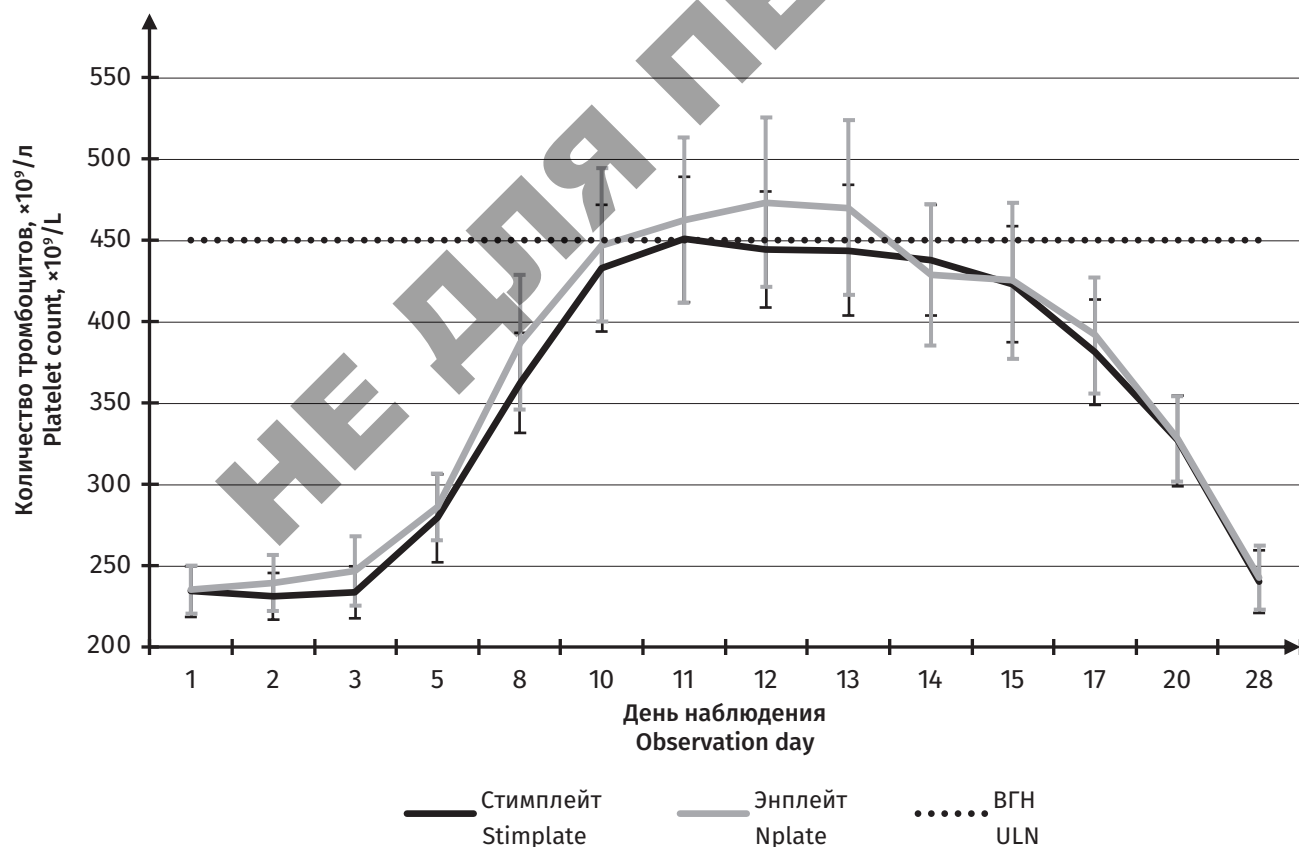


Рис. 3. Усредненные фармакодинамические кривые после введения исследуемого и референтного препаратов.

Примечание: ВГН — верхняя граница нормы.

Fig. 3. Averaged pharmacodynamic curves after administration of the study and reference drugs.

Note: ULN — the upper limit of normal.

Таблица 1 / Table 1

Результаты сравнения фармакодинамических параметров исследуемого (ИП) и референтного (РП) препаратов

Comparison of pharmacodynamic parameters between the study (ИП) and reference (РП) drugs

Параметр	Соотношение параметров для двух препаратов (ИП/РП)			p
	Точечная оценка	90% доверительный интервал		
P_{max}	95,42%	89,93%	101,24%	0,193
AUC_{0-t}	97,10%	93,11%	101,25%	0,248
T_{max}	103,49%	98,15%	109,12%	0,287
P_{max}/P_0	95,68%	88,50%	103,45%	0,352

препаратов ввиду низкой биодоступности ромиплостима и высокой вариабельности ФК показателей в изучаемой дозе.

Для оценки индивидуальных значений ФК параметров были использованы актуальные значения времени взятия образца. В связи с тем, что в точках до 4 ч и после дня 5 все исследованные концентрации были ниже предела количественного определения (30 пг/мл), была проведена только оценка показателей AUC , C_{max} и T_{max} .

В ходе исследования были получены следующие значения ФК параметров ($M \pm SD$): после введения исследуемого препарата: $AUC = 912,05 \pm 1669,63 \text{ ч} \times \text{пг/мл}$, $C_{max} = 39,81 \pm 43,61 \text{ пг/мл}$, $T_{max} = 31,5 \pm 11,7 \text{ ч}$; после введения референтного препарата: $AUC = 1503,63 \pm 2826,82 \text{ ч} \times \text{пг/мл}$, $C_{max} = 59,16 \pm 64,98 \text{ пг/мл}$, $T_{max} = 31,8 \pm 14,2 \text{ ч}$.

Анализ эквивалентности ФК параметров показал, что точечная оценка отношения геометрических средних C_{max} и T_{max} находилась в интервале для признания биоэквивалентности 80,00–125,00%, тогда как доверительные интервалы не укладывались в данный интервал. Оценку эквивалентности AUC провести не удалось ввиду низкой биодоступности препаратов и недостаточности точек с определяемыми концентрациями выше нижнего предела количественного определения.

Таким образом, проведенный анализ продемонстрировал высокую вариабельность параметров ФК в дозе 2 мкг/кг: коэффициент вариации (coefficient of variation, CV) > 100% во всех измеряемых точках для обоих препаратов. Статистически значимых различий между группами по концентрации ромиплостима в образцах крови пациентов ни в одной из измеряемых временных точек выявлено не было ($p > 0,05$), что свидетельствует о схожести ФК профилей исследуемого и референтного препаратов. Проведенное межгрупповое сравнение ФК параметров AUC , C_{max} и T_{max} не выявило статистически значимых различий между препаратами ($p > 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ

В анализ безопасности были включены данные 30 добровольцев двух групп исследования, получившие введение по крайней мере одного из препаратов. Всего в исследовании было зарегистрировано 3 эпизода НЯ

у 3 добровольцев в периоде II в следующих классах систем органов: «желудочно-кишечные нарушения» (3,3%), «нарушения со стороны нервной системы» (6,7%). Статистически значимых различий в распределении частоты НЯ выявлено не было по всем изученным показателям ($p > 0,05$).

Среди всех НЯ два эпизода (головная боль, боль в верхних отделах живота) имели возможную связь с референтным препаратом, один эпизод (головокружение) имел возможную связь с исследуемым препаратом. Все явления были легкой степени тяжести — категория I в соответствии с общими терминологическими критериями Национального института рака для нежелательных явлений (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCICTCAE, версия 5.0) [18].

Все НЯ завершились выздоровлением без последствий, мер для купирования НЯ не предпринималось.

В ходе исследования не было зарегистрировано клинически значимых отклонений лабораторных показателей, параметров физикального обследования, показателей жизненно важных функций и ЭКГ.

За время исследования ни у одного добровольца не было выявлено образования антилекарственных антител.

Таким образом, исследуемый и референтный препараты были сопоставимы по изучаемым параметрам безопасности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первичной целью данного исследования было изучение безопасности, переносимости и фармакодинамической эквивалентности препаратов Стимплейт и Энплейт у здоровых добровольцев при однократном подкожном введении в дозе 2 мкг/кг. Дополнительно в исследовании проведено изучение фармакокинетики и иммуногенности исследуемого препарата в сравнении с референтным препаратом. В ходе проведенного исследования были получены результаты в соответствии с поставленной целью и задачами.

В исследование были включены 30 здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 49 лет;

средний возраст добровольцев составил $33,6 \pm 9,1$ лет. Группы были сопоставимы по всем исходным характеристикам ($p > 0,05$). Исследуемый препарат продемонстрировал хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности, сопоставимый с профилем безопасности референтного препарата.

Всего в исследовании было зарегистрировано 3 эпизода НЯ легкой степени тяжести, связанных у одного добровольца с исследуемым препаратом, и у двух добровольцев — с референтным препаратом. Зарегистрированные явления относились к классам систем органов «желудочно-кишечные нарушения» и «нарушения со стороны нервной системы». Доля пациентов с нежелательными реакциями (НР) в обеих группах была схожей. Выявленные в ходе исследования НР были ожидаемыми и описаны в инструкции к применению референтного препарата [19]. Анализ иммуногенности не выявил антилекарственных антител ни у одного добровольца на всем протяжении исследования.

Оценка индивидуальных значений ФД параметров проводилась на основании актуальных значений времени взятия образцов. При межгрупповом сравнении не было выявлено статистически значимых различий ни по количеству тромбоцитов в каждой из временных точек, ни по изучаемым ФД параметрам P_{max} , AUC_{Plt} , T_{max} , P_{max}/P_0 ($p > 0,05$). Точечная оценка и доверительные интервалы для отношения геометрических средних P_{max} , AUC_{Plt} , T_{max} , P_{max}/P_0 полностью укладываются в заявленный диапазон 80,00–125,00%, таким образом доказывая эквивалентность биоаналогичного и референтного препарата по ФД параметрам.

После введения исследуемого и референтного препарата количество тромбоцитов возросло вдвое относительно исходного уровня, превысив верхнюю границу нормы. При этом в ходе исследования не было зафиксировано НЯ, связанных с повышенным тромбообразованием. Это согласуется с результатами проведенных ранее клинических исследований ромиплостима, где максимальное количество тромбоцитов у здоровых добровольцев при однократном подкожном введении препарата в дозе 2 мкг/кг также превышало верхнюю границу нормы [15].

Фармакокинетический анализ носил вспомогательный характер и не был предназначен для доказательства фармакокинетической эквивалентности изучаемых препаратов ввиду низкой биодоступности и высокой вариабельности ФК показателей ромиплостима, установленных как для референтного препарата, так и его биоаналогов [20, 21].

Проведенный анализ фармакокинетики подтвердил высокую вариабельность параметров ФК ($CV > 100\%$ для обоих препаратов). Статистически значимых различий между группами по концентрации ромиплостима в образцах крови пациентов ни в одной из измеряемых временных точек не выявлено ($p > 0,05$), что говорит о схожести ФК профилей исследуемого и референтного препарата по изученным ФК параметрам.

Анализ эквивалентности ФК параметров показал, что точечная оценка отношения геометрических средних C_{max} и T_{max} находилась в интервале для признания биоэквивалентности 80,00–125,00%, тогда как доверительные интервалы не укладывались в данный интервал ввиду высокой вариабельности. Оценку эквивалентности AUC провести не удалось из-за недостаточности точек с концентрациями препарата выше предела количественного определения. Дальнейшее изучение ФК параметров исследуемого препарата в сравнении с референтным препаратом запланировано в рамках клинического исследования III фазы у пациентов с ИТП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, препарат Стимплейт у здоровых добровольцев при однократном подкожном введении хорошо переносился, был сопоставим с референтным препаратом по изучаемым параметрам безопасности и иммуногенности. При исследовании параметров фармакодинамики была доказана эквивалентность препарата Стимплейт референтному препарату. В ходе клинического исследования были установлены схожие фармакокинетические профили исследуемого и референтного препаратов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ / CONFLICT OF INTEREST

Вёрткин А.Л., Кнорринг Г.Ю., Рогова И.В., Асадуллин П.О., Кучер С.А., Харьковский В.А., Седякина Ю.В., участвуют в клинических исследованиях, проводимых АО «ГЕНЕРИУМ». Маркова О.А., Матюшина Р.О., Борозинец А.Ю. являются сотрудниками АО «ГЕНЕРИУМ».

Vertkin A.L., Knorring G.Yu., Rogova I.V., Asadullin P.O., Kucher S.A., Kharkovskiy V.A., Sedyakina Yu.V. participate in clinical trials conducted by "GENERIUM" JSC. Markova O.A., Matyushina R.O., Borozinets A.Yu. are employees of "GENERIUM" JSC.

ФИНАНСИРОВАНИЕ / FUNDING

Исследование проводилось при поддержке АО «ГЕНЕРИУМ».

The study was supported by GENERIUM JSC.

ВКЛАД АВТОРОВ / AUTHOR'S CONTRIBUTION

Вёрткин А.Л. — концепция и дизайн исследования, концепция публикации, проведение исследования, обработка и анализ материала, написание исходного варианта текста, редактирование текста рукописи; Кнорринг Г.Ю. — анализ данных, написание исходного варианта текста, обзор публикаций, обработка и анализ материала; Рогова И.В., Асадуллин П.О., Кучер С.А., Харьковский В.А., Седякина Ю.В. — проведение исследования, сбор данных; Маркова О.А. — концепция и дизайн исследования, анализ данных, статистическая обработка материала, редактирование текста рукописи; Матюшина Р.О. — концепция и дизайн исследования, обработка и анализ материала, анализ данных; Борозинец А.Ю. — анализ данных, написание исходного варианта текста, обзор публикаций, редактирование текста рукописи.

Vertkin A.L. — study concept and design, concept of the publication, carrying out the study, processing and analyzing the material, data analysis, writing the original text version, editing of the manuscript text; Knorring G.Y. — data analysis, writing the original text version, review of publications, processing and analyzing the material; Rogova I.V., Asadullin P.O., Kucher S.A., Kharkovskiy V.A., Sedyakina Yu.V. — carrying out the study, data collection; Markova O.A. — study concept and design, data analysis, statistical processing of the material, editing of the manuscript text; Matyushina R.O. — study concept and design, processing and analysis of material, data analysis; Borozinets A.Yu. — data analysis, writing the original text version, review of publications, editing of the manuscript text.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации — Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых — 2021–2022–2023 (02.09.2021). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 36 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/11/1117_kr21D69p3MZ.pdf. [Дата обращения: 15.10.2023]. Clinical guidelines — Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in adults — 2021–2022–2023 (02.09.2021). Moscow: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 36 pp. (In Russ.). Available at: http://disuria.ru/_ld/11/1117_kr21D69p3MZ.pdf. [Accessed: 15.10.2023].
2. Provan D., Stasi R., Newland A.S. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168–86. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225565.
3. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T. et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386–93. DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503.
4. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Егорова Е.К. и др. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений. *Онкогематология*. 2017;12(1):78–87. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-78-87. Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Egorova E.K. et al. Differential diagnosis of thrombocytopenes. *Onkogematologiya*. 2017;12(1):78–87. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-78-87.
5. Fontana V., Jy W., Ahn E.R. et al. Increased procoagulant cell-derived microparticles (C-MP) in splenectomized patients with ITP. *Thromb Res*. 2008;122(5):599–603. DOI: 10.1016/j.thromres.2007.12.022.
6. Гриценко Т.А., Косякова Ю.А., Давыдкин И.Л. и др. Болезни крови в амбулаторной практике. Под ред. И.Л. Давыдкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 272 с. Gritsenko T.A., Kosyakova Yu.A., Davydkin I.L. et al. Blood disorders in outpatient practice. Ed. I.L. Davydkin. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 272 pp. (In Russ.).
7. Jaïs X., Ioos V., Jardim C. et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax*. 2005;60(12):1031–4. DOI: 10.1136/thx.2004.038083.
8. Pulanić D., Bátorová A., Bodó I. et al. Use of thrombopoietin receptor agonists in adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and Central European expert consensus. *Ann Hematol*. 2023;102(4):715–27. DOI: 10.1007/s00277-023-05114-8.
9. Bussel J.B., Soff G., Balduzzi A. et al. A review of romiplostim mechanism of action and clinical applicability. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:2243–68. DOI: 10.2147/DDDT.S299591.
10. Lozano M.L., Godeau B., Grainger J. et al. Romiplostim in adults with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol*. 2020;13(12):1319–32. DOI: 10.1080/17474086.2020.1850253.
11. Общая характеристика лекарственного препарата Стимплейт. Регистрационный номер: ЛП-№ (003275)-(ПГ-RU) от 26.09.2023. Режим доступа: https://www.generium.ru/upload/preparations/stimpleyt/Общая_характеристика_ЛП_Стимплейт.pdf. [Дата обращения: 15.10.2023]. General characteristics of the Stimplate drug. Registration number: ЛП-№ (003275)-(ПГ-RU) dated of 26.09.2023. Available at: https://www.generium.ru/upload/preparations/stimpleyt/Общая_характеристика_ЛП_Стимплейт.pdf. [Accessed: 15.10.2023].
12. Bussel J.B., Kuter D.J., George J.N. et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med*. 2026;355(16):1672–81. DOI: 10.1056/NEJMoa054626.
13. He X., Ran N., Wang T., Shao Z. Efficacy and quality of life of Romiplostim in adults and children with immune thrombocytopenia: a review. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(50):e32345. DOI: 10.1097/MD.00000000000032345.
14. Аббасова С.Г., Стрижакова О.М., Лягоскин И.В. и др. Сопоставимость функциональных свойств разрабатываемого биоаналогичного препарата GNR-069 и референтного лекарственного препарата Энплейт® in vitro. *Биофармацевтический журнал*. 2023;15(2):29–39. DOI: 10.30906/2073-8099-2023-15-2-29-39. Abbasova S.G., Strizhakova O.M., Lyagoskin I.V. et al. In vitro comparability study of the functional properties of the biosimilar drug GNR-069 under development and the reference drug Nplate®. *Biofarmaceuticheskiy zhurnal*. 2023;15(2):29–39. (In Russ.). DOI: 10.30906/2073-8099-2023-15-2-29-39.
15. Wang B., Nichol J.L., Sullivan J.T. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(6):628–38. DOI: 10.1016/j.clpt.2004.08.010.
16. Stata user's guide. Release 18. *College Station, TX: StataCorp LLC*, 2023. 396 p. Available at: <https://www.stata.com/manuals/u.pdf>. [Accessed: 15.10.2023].
17. Zhang Y., Huo M., Zhou J., Xie S. PKSolver: an add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Comp Meth Prog Biomed*. 2010;99(3):306–14. DOI: 10.1016/j.cmpb.2010.01.007.
18. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. *U.S. Department of Health and Human Services*, 2017. 155 p.

Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf. [Accessed: 15.10.2023].

19. Общая характеристика лекарственного препарата Энплейт. Регистрационный номер: ЛП-№ (000352)-(ПГ-РУ). *Минздрав России*, 2023. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=71642ccf-ac0a-4d6b-bcaa-62d65fd4dc91. [Дата обращения: 15.10.2023]. General characteristics the Nplate drug. Registration number: ЛП-№ (000352)-(ПГ-РУ). *Minzdrav Rossii*, 2023. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx

routingGuid = 71642ccf-ac0a-4d6b-bcaa-62d65fd4dc91. [Accessed: 15.10.2023].

20. CHMP assessment report for Nplate. EMEA/654269/2008. *European Medicines Agency*, 2008. 59 p. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nplate-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Accessed: 15.10.2023].
21. Singh I., Swetha R.K., Patel R. et al.; Romiplostim Study Group. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety of a romiplostim biosimilar in chronic refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP) patients. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2022;38(1):111-21. DOI: 10.1007/s12288-021-01431-y.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Вёрткин Аркадий Львович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. E-mail: kafedrakf@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8975-8608>.

Arkadiy L. Vertkin — Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medical Care, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: kafedrakf@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8975-8608>.

Кнорринг Герман Юрьевич — к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. E-mail: kafedrakf@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>.

German Yu. Knorring — PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medical Care, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: kafedrakf@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>.

Ирина Вячеславовна — помощник ректора ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. E-mail: rogova.iv@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5868-8870>.

Irina V. Rogova — Rector's Assistant, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: rogova.iv@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5868-8870>.

Асадулин Павел Олегович — врач-терапевт клинического медицинского центра научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. E-mail: asadulin.pavel@andex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5236-1770>.

Pavel O. Asadullin — Primary Care Physician, Clinical Medical Center, Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: asadulin.pavel@andex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5236-1770>.

Кучер Сергей Андреевич — врач-специалист отделения клинических исследований ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. E-mail: alekseevich96@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7981-1786>.

Sergey A. Kucher — Medical Specialist, Clinical Research Department, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: alekseevich96@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7981-1786>.

Харьковский Вадим Александрович — зав. дневным стационаром клинического медицинского центра научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. E-mail: vadim51205120@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8659-3502>.

Vadim A. Kharkovskiy — Head of the Day Hospital, Clinical Medical Center, Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine named after N.A. Semashko, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: vadim51205120@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8659-3502>.

Седякина Юлия Владимировна — к. м. н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. E-mail: sedyakinayulia@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2487-5509>.

Yulia V. Sedyakina — PhD in Medicine, Professor, Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medical Care, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: sedyakinayulia@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2487-5509>.

Маркова Оксана Анатольевна — начальник отдела научной экспертизы и фармаконадзора Дирекции клинических исследований и фармаконадзора АО «ГЕНЕРИУМ». E-mail: oamarkova@generium.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1179-3881>.

Oksana A. Markova — Head of the Division of Scientific Expertise and Pharmacovigilance, Directorate of Clinical Trials and Pharmacovigilance, GENERIUM JSC. E-mail: oamarkova@generium.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1179-3881>.

Матюшина Русава Олеговна — к. м. н., менеджер проектов группы научно-медицинской экспертизы и клинической разработки Отдела научной экспертизы и фармаконадзора Дирекции клинических исследований и фармаконадзора АО «ГЕНЕРИУМ». E-mail: romatyushina@generium.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9059-479X>.

Rusava O. Matyushina — PhD in Medicine, Project Manager of the Scientific Medical Expertise and Clinical Development Group, Division of Scientific Expertise and Pharmacovigilance, Directorate of Clinical Trials and Pharmacovigilance, GENERIUM JSC. E-mail: romatyushina@generium.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9059-479X>.

Борозинец Антон Юревич — к. м. н., медицинский советник Департамента маркетинга и продвижения препаратов онко-гематологического направления АО «ГЕНЕРИУМ». E-mail: a.borozinets@generium.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4863-8471>.

Anton Yu. Borozinets — PhD in Medicine, Medical Advisor, Department of Marketing and Promotion of Oncology and Hematology Drugs, GENERIUM JSC. E-mail: a.borozinets@generium.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4863-8471>.