

Результаты открытого рандомизированного сравнительного перекрестного клинического исследования I фазы по оценке безопасности и фармакокинетики препарата Глуразим® (имиглюцераза) в сравнении с референтным препаратом у здоровых добровольцев

С.Б. Фитилёв^{1,2}, А.В. Возжаев¹, И.И. Шкробнева^{1,2}, Д.А. Кудлай³, Е.В. Гапченко³, О.А. Маркова³,
А.Ю. Борозинец³, А.А. Казаров⁴, М.С. Пантюшенко⁴

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника №2 Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Россия, 117556 Москва, ул. Фруктовая, 12;

³АО «ГЕНЕРИУМ»; Россия, 123112 Москва, ул. Тестовская, 10;

⁴ООО «МБЦ «Генериум»; Россия, 601125 Владимирская обл., Вольгинский, ул. Владимирская, 14

Контакты: Александр Владимирович Возжаев alex.vozzhaev@gmail.com

Введение. В настоящее время основным методом лечения болезни Гоше является заместительная ферментная терапия. Рекомбинантная глюкоцереброзидаза (имиглюцераза) — первый биотехнологический лекарственный препарат заместительной ферментной терапии с доказанной клинической эффективностью и безопасностью для лечения пациентов различного возраста с болезнью Гоше 1-го и 3-го типов, используемый в клинической практике с 1994 г. В России в рамках Стратегии развития фармацевтической промышленности «Фарма-2020» был разработан препарат Глуразим® — первый биоаналог препарата Церезим® (имиглюцераза). Полученные результаты доклинических исследований стали основанием для проведения рандомизированного сравнительного перекрестного клинического исследования I фазы.

Цель исследования — оценка краткосрочной безопасности и фармакокинетических параметров препарата Глуразим® в сравнении с референтным препаратом Церезим® после однократного внутривенного введения здоровым добровольцам.

Материалы и методы. В клиническое исследование, состоявшее из 3 этапов, были включены 23 здоровых добровольца в возрасте 18–45 лет. Исследование в ходе 1-го и 2-го этапов было открытым, рандомизированным, сравнительным, перекрестным. На 1-м этапе добровольцам 1-й группы вводили препарат Глуразим®, 2-й группы — препарат Церезим® в дозах 30 Ед/кг однократно. На 2-м этапе 1-й группе вводили препарат Церезим®, 2-й группе — препарат Глуразим® в дозах 30 Ед/кг однократно. После окончания 1-го и 2-го этапов был проведен 3-й этап для 3-й группы (n = 5) с введением исследуемого препарата в дозе 60 Ед/кг однократно.

Результаты. Для всех изучаемых фармакокинетических параметров после введения исследуемого и референтного препаратов в дозах 30 Ед/кг 90 % доверительный интервал находился в диапазоне от 80 до 125 %, что свидетельствовало о фармакокинетической эквивалентности сравниваемых препаратов. Всего было зарегистрировано 6 нежелательных явлений легкой и средней степеней тяжести. Из них 4 нежелательных явления отмечались после введения исследуемого препарата и не были связаны с его введением. Сравнительный анализ параметров оценки безопасности в данном исследовании (частота и тяжесть развития нежелательных явлений, данные физикального обследования здоровых добровольцев с оценкой жизненно важных показателей, результаты лабораторных анализов, электрокардиографии) не выявил межгрупповых различий.

Заключение. Установлена фармакокинетическая эквивалентность препарата Глуразим® и референтного препарата в дозе 30 Ед/кг. Выявлена нелинейная зависимость основных фармакокинетических параметров от введенной дозы исследуемого препарата. Показаны безопасность и отсутствие нежелательных реакций после однократного введения исследуемого препарата.

Ключевые слова: заместительная ферментная терапия, имиглюцераза, Глуразим®, безопасность, фармакокинетика, здоровые добровольцы

Для цитирования: Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкробнева И.И. и др. Результаты открытого рандомизированного сравнительного перекрестного клинического исследования I фазы по оценке безопасности и фармакокинетики препарата Глуразим® (имиглюцераза) в сравнении с референтным препаратом у здоровых добровольцев. Онкогематология 2019;14(4):73–83.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-73-83

Results of a phase I open randomized comparative crossover clinical trial to assess the safety and pharmacokinetics of Glurazyme® (imiglucerase) in comparison with the reference product in healthy volunteers

S.B. Fitilev^{1,2}, A.V. Vozzhaev¹, I.I. Shkrebneva^{1,2}, D.A. Kudlay³, E.V. Gapchenko³, O.A. Markova³,
A.Yu. Borozinets³, A.A. Kazarov⁴, M.S. Pantyushenko⁴

¹Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

²City Polyclinic No. 2 of the Moscow Department of Health; 12 Fruktovalaya St., Moscow 117556 Russia;

³JSC GENERIUM; 10 Testovskaya St., Moscow 123112, Russia;

⁴International Biotechnological Center "Generium"; 14 Vladimirsкая St., Volginsky, Vladimir Region 601125, Russia

Background. Currently, the main treatment for Gaucher disease is enzyme replacement therapy. Recombinant glucocerebrosidase (imiglucerase) is the first biotechnological drug for enzyme replacement therapy with proven clinical efficacy and safety for the treatment of patients of different ages with Gaucher disease type 1 and type 3, used in clinical practice since 1994. In Russia, within the framework of the "Pharma 2020" pharmaceutical industry development strategy, the first biosimilar of imiglucerase, the drug Glurazyme[®], was developed. The obtained results of preclinical studies became the basis for a phase I randomized comparative crossover clinical trial.

The **objective of the study** was to assess the short-term safety and pharmacokinetic parameters of Glurazyme[®] in comparison with the Cerezyme[®] after a single intravenous administration to healthy volunteers.

Materials and methods. 23 healthy volunteers aged 18–45 years were included in a 3-stage clinical trial. The study during the 1st and 2nd stages was open, randomized, comparative, crossover. At the 1st stage, volunteers from the 1st group received the Glurazyme[®], from the 2nd group – the Cerezyme[®] once in doses of 30 U/kg. At the 2nd stage, Cerezyme[®] was administered to the 1st group, Glurazyme[®] – to the 2nd group once at doses of 30 U/kg. After the end of the 1st and 2nd stages, the 3rd stage was carried out for the 3rd group (n = 5) with the administration of the test drug once at a dose of 60 U/kg.

Results. For all studied pharmacokinetic parameters, after administration of the test and reference drugs in doses of 30 U/kg, 90 % confidence interval was in the range from 80 to 125 %, which indicates the pharmacokinetic compared drugs equivalence. A total of 6 adverse events of mild and moderate severity were recorded. Of these, 4 adverse events were noted after administration of the study drug and were not associated with its administration. A comparative analysis of safety assessment parameters in this study (frequency and severity of adverse events, physical examination of healthy volunteers with an assessment of vital signs, laboratory tests, electrocardiography) did not reveal intergroup differences.

Conclusion. The pharmacokinetic equivalence of the Glurazyme[®] and the reference drug in a dose of 30 U/kg has been established. A non-linear dependence of the main pharmacokinetic parameters on studied drug administered dose was revealed. Safety and the absence of adverse reactions after a single injection of the study drug are shown.

Key words: enzyme replacement therapy, imiglucerase, Glurazyme[®], safety, pharmacokinetics, healthy volunteers

For citation: Fitilev S.B., Vozzhaev A.V., Shkrebneva I.I. et al. Results of a phase I open randomized comparative crossover clinical trial to assess the safety and pharmacokinetics of Glurazyme[®] (imiglucerase) in comparison with the reference product in healthy volunteers. *Onkohematologiya = Oncohematology* 2019;14(4):73–83. (In Russ.).

Введение

Болезнь Гоше (БГ) – наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. В основе заболевания лежит наследственный дефицит активности лизосомного фермента кислой β-глюкозидазы (β-глюкоцереброзидазы), участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма, ферментативном внутрилизосомном расщеплении гликофинголипидов, важнейших структурных элементов клеточных мембран. Этот фермент катализирует реакцию гидролиза глюкозилцерамида (глюкоцереброзида), ключевого компонента липидной структуры клеточных мембран, до глюкозы и церамида [1–4].

Болезнь Гоше встречается с частотой от 1:40 000 до 1:60 000 у представителей всех этнических групп, тогда как в популяции евреев ашкенази частота заболевания достигает 1:450–1:1000 [5, 6]. БГ наследуется по аутосомно-рецессивному механизму, в основе заболевания лежат мутации гена глюкоцереброзидазы, локализуемого в регионе q21 на 1-й хромосоме. Присутствие 2 мутантных аллелей гена (аутосомно-рецессивное наследование) ассоциируется со снижением (или отсутствием) каталитической активности глюко-

цереброзидазы, что приводит к накоплению неутилизованных сложных липидов (глюкоцереброзидов) в цитоплазме макрофагов, аутокринной стимуляции моноцитопоеза и увеличению абсолютного числа макрофагов в местах их «физиологического дома», что приводит к спленомегалии, гепатомегалии, инфльтрации костного мозга с цитопеническим синдромом и поражением костно-суставной системы [2, 7, 8].

В настоящее время основным видом лечения БГ является заместительная ферментная терапия (ЗФТ). Для лечения БГ 1-го типа с 1994 г. активно применяется ЗФТ рекомбинантной глюкоцереброзидазой (имиглуцеразой) в виде внутривенных инфузий в стандартном режиме 1 раз в 2 нед. ЗФТ приводит к регрессу цитопении, уменьшению размеров селезенки и печени и предотвращает развитие необратимого поражения костно-суставной системы [2, 4]. Под действием имиглуцеразы происходит гидролиз глюкоцереброзида до глюкозы и церамида по обычному пути метаболизма мембранных липидов. Доказана эффективность имиглуцеразы в отношении уменьшения частоты костных кризов, костных болей, остеонекрозов, повышения минеральной плотности костей и нормализации роста у детей. Доказанная клиническая эффективность

имиглуцеразы сочетается с хорошей переносимостью и отсутствием выраженных побочных эффектов в лечении пациентов различного возраста с БГ 1-го и 3-го типов [7, 9, 10]. В июне 2009 г. фармацевтическая компания Джензайм Лтд. остановила производство препарата Церезим® (имиглуцераза) из-за вирусного загрязнения биореакторов. Остановка производства привела к серьезной нехватке препарата у пациентов с БГ во всем мире, вызвавшей значительные сложности в их лечении. Данная проблема способствовала разработке и проведению клинических исследований биоаналогов препарата Церезим®, а также новых препаратов для ЗФТ [11–13].

В России в целях стимулирования разработки и производства отечественных инновационных лекарственных средств в 2009 г. была утверждена Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года («Фарма-2020»), а в дальнейшем принята государственная программа Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 гг. Реализация программы направлена на увеличение производства и обеспеченности жизненно необходимыми и важнейшими отечественными лекарственными средствами, в том числе для лечения редких заболеваний, включая БГ [13, 14].

В рамках стратегии «Фарма-2020» российской биотехнологической компанией ООО «МБЦ «Генерум» в 2011 г. была начата разработка биоаналогичного препарата Глуразим® (имиглуцераза) для лечения БГ 1-го и 3-го типов, которая проводилась в соответствии с международными требованиями [15–17]. В ходе разработки препарата были проведены сравнительные доклинические исследования, результаты которых продемонстрировали сопоставимость препаратов Глуразим® и Церезим® по показателям качества, физико-химическим и биофармацевтическим свойствам, подтвердили отсутствие токсичности и хорошую переносимость препарата Глуразим® [18, 19]. Полученные результаты доклинических исследований стали основанием для проведения сравнительного клинического исследования I фазы препарата Глуразим® с референтным препаратом (РП) у здоровых добровольцев № КИ-33/14, которое было одобрено Минздравом России (разрешение № 130 от 16.03.2015).

Цель исследования — оценка краткосрочной безопасности и фармакокинетических параметров исследуемого препарата (ИП) Глуразим® в сравнении с препаратом Церезим® после однократного внутривенного введения здоровым добровольцам.

Материалы и методы

На базе центра клинических исследований Городской поликлиники № 2 ДЗМ было проведено открытое рандомизированное сравнительное перекрестное клиническое исследование I фазы по изучению безопасности и фармакокинетики препаратов Глуразим®

и Церезим® в дозах 30 Ед/кг, после однократного внутривенного введения с последующей оценкой безопасности и фармакокинетики препарата Глуразим® в дозе 60 Ед/кг после однократного внутривенного введения у здоровых добровольцев (табл. 1). Схема последовательного двухэтапного перекрестного дизайна является классической при проведении сравнительных исследований для оценки безопасности и биоэквивалентности сравниваемых биологических препаратов у здоровых добровольцев [20].

Рандомизация здоровых добровольцев для сравнительного исследования фармакокинетики была проведена в исследовательском центре в соотношении 1:1 методом конвертов, содержащих номер группы, последовательность была сгенерирована методом случайных чисел с помощью ресурса www.randomization.com. В 1-й группе здоровые добровольцы получали вначале ИП, затем РП. Во 2-й группе здоровые добровольцы получали вначале РП, затем ИП.

В итоге каждому из участвующих в 1-м и 2-м этапах исследования здоровых добровольцев были введены ИП и РП или, наоборот, РП и ИП однократно в виде внутривенной инфузии в дозе 30 Ед/кг.

В ходе 3-го этапа здоровые добровольцы, которые не участвовали в 1-м и 2-м этапах исследования, получали ИП в виде длительной внутривенной инфузии в дозе 60 Ед/кг. Доза 30 Ед/кг является стандартной начальной в лечении пациентов с БГ 1-го типа, тогда как доза 60 Ед/кг считается максимальной и используется у пациентов с БГ 1-го типа с тяжелым течением, а также у пациентов с БГ 3-го типа [2].

Критериями включения в исследовании были:

- возраст от 18 до 45 лет;
- индекс массы тела в пределах от 18,5 до 30 кг/м², масса тела от 50 до 100 кг;
- верифицированный диагноз «здоров» по данным клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования;
- наличие письменного согласия добровольца на участие в исследовании согласно действующему законодательству;
- отрицательный тест на беременность для женщин и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции (двойной барьерный метод).

Основными критериями невключения в исследование явились: гиперчувствительность к имиглуцеразе, альглуцеразе или к вспомогательным компонентам данных препаратов; отягощенный аллергологический анамнез; хронические заболевания внутренних органов, психические заболевания; инфицированность вирусом иммунодефицита человека, гепатитами В и С; острые инфекционные заболевания менее чем за 4 нед до начала исследования; прием лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, функции внутренних органов менее чем за 1 мес до начала

Таблица 1. Схема этапов исследования

Table 1. Study stages diagram

Характеристика Characteristic	Скрининг Screening	Рандомизация Randomization	1-й этап 1 st stage			2-й этап 2 nd stage		Скрининг Screening	3-й этап 3 rd stage	
			Период 1-го введения исследуемого и референтного препаратов The period of investigational and reference products first administration	Период наблюдения (2–6-й дни исследования) The monitoring period (2–6 days of the study)		Период 2-го введения исследуемого и референтного препаратов The period of investigational and reference products second administration	Период наблюдения (8–12-й дни исследования) The monitoring period (8–12 days of the study)		Период введения исследуемого препарата The period of investigational product administration	Период наблюдения (2–6-й дни исследования) The monitoring period (2–6 days of the study)
Дни исследования Days of study	–14... –1-й –14...–1 st	0-й 0 th	1-й 1 st	5-й 5 th	6-й 6 th	7-й 7 th	12-й 12 th	–14... –1-й –14...–1 st	1-й 1 st	6-й 6 th
Визит Visit		1-й 1 st	2-й 2 nd	3-й 3 rd	4-й 4 th	5-й 5 th	6-й 6 th		1-й 1 st	2-й 2 nd
Группа добровольцев Volunteer group			1-я (n = 9), 2-я (n = 9) 1 st (n = 9), 2 nd (n = 9)						3-я (n = 5) 3 rd (n = 5)	

исследования, отклонения от физиологической нормы артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС); алкоголизм, наркомания, токсикомания, положительный анализ мочи на содержание сильнодействующих и наркотических препаратов, табакокурение.

Всего в исследовании были скринированы 30 здоровых добровольцев, 3 из которых не соответствовали критериям отбора. Популяцию всех включенных в исследование добровольцев (full analysis set, FAS) составили 27 человек, включая 4 дублеров (рис. 1). Популяцию для анализа безопасности – 23 здоровых добровольца (85,2% от общего числа включенных в исследование добровольцев). Все визиты и процедуры настоящего исследования выполнили 23 здоровых добровольца, включенных в популяцию per-protocol analysis (PP). Все 3 группы были сопоставимы между собой (табл. 2).

В исследовании изучались следующие фармакокинетические параметры:

- AUC_{0-t} (Ед × мин/л) – площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого момента до последнего момента измерения с измеренной концентрацией выше предела количественного определения;

- C_{max} (Ед/л) – максимальная концентрация, которая оценивалась непосредственно по зарегистрированным значениям концентрации;
- $AUC_{0-\infty}$ (Ед × мин/л) – площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого момента с экстраполяцией до бесконечности;
- $C_{max}/AUC_{0-\infty}$ (мин⁻¹) – соотношение максимальной концентрации к площади под фармакокинетической кривой;
- T_{max} (мин) – время первого достижения максимальной концентрации;
- $T_{1/2}$ (мин) – период полувыведения, относящийся к терминальной фазе;
- K_{el} (мин⁻¹) – константа скорости элиминации, относящаяся к терминальной фазе;
- Cl (мл/(кг × мин)) – общий клиренс;
- Vd (мл/кг) – объем распределения;
- Vss (мл/кг) – кажущийся объем распределения в стационарном состоянии;
- MRT (мин) – среднее время удержания препарата.

Все фармакокинетические параметры были рассчитаны индивидуально для каждого здорового добровольца на основании его данных время – концентрация препарата в крови с использованием фактических

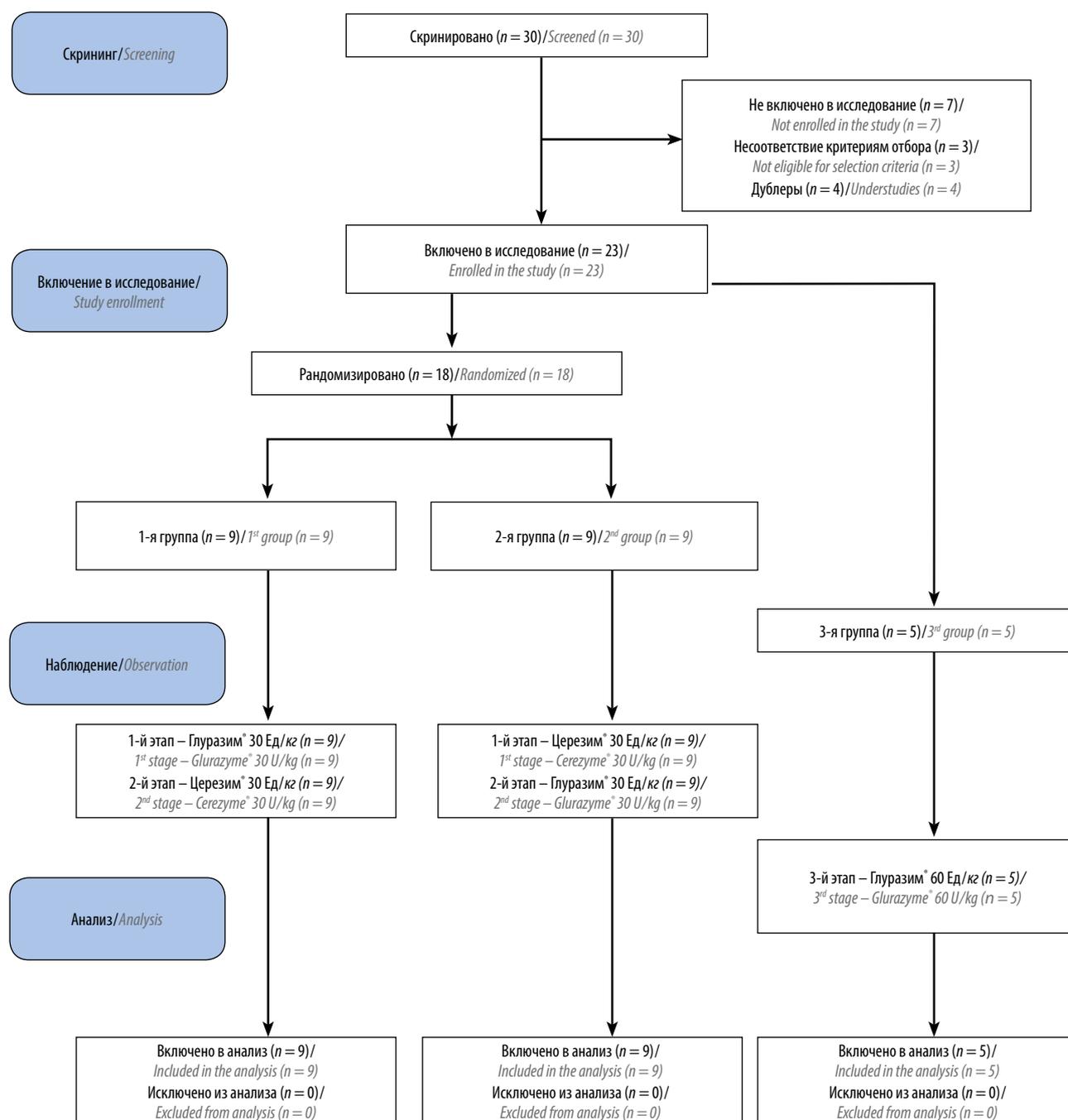


Рис. 1. Блок-схема исследования (по стандарту CONSORT)

Fig. 1. Study flow chart (according to CONSORT standard)

значений времени взятия образцов крови, собранных через 0, 10, 20, 30, 60, 70, 80, 90 мин после введения ИП или РП в исследуемых дозах. Определение концентрации ИП и РП в плазме крови проводили в центральной лаборатории Отдела аналитических методов ООО «МБЦ «Генериум» с помощью ферментативного метода с использованием флуоресцентно меченного субстрата. Предел количественного определения составил 0,2 мЕд/мл.

Оценку фармакокинетической эквивалентности проводили согласно требованиям российских и международных регламентирующих документов, предъявляемым к изучению эквивалентности для воспроизведенных биопрепаратов [16, 21–23].

Оценку безопасности препаратов (количество, тяжесть нежелательных явлений (НЯ), их связь с ИП) проводили по данным клинического (жалобы, результаты физического осмотра, состояние жизненно

Таблица 2. Исходная характеристика здоровых добровольцев

Table 2. Baseline characteristics of healthy volunteers

Характеристика Characteristic	1-я группа (n = 9) 1 st group (n = 9)	2-я группа (n = 9) 2 nd group (n = 9)	3-я группа (n = 5) 3 rd group (n = 5)	Дублиеры (n = 4) Understudy (n = 4)	p
Пол, n (%): Gender, n (%)					
женский female	6 (66,7)	4 (44,4)	0	2 (50,0)	0,147
мужской male	3 (33,3)	5 (55,6)	5 (100)	2 (50,0)	
Возраст (M ± SD), лет Age (M ± SD), years	30,6 ± 8,5	30,6 ± 4,9	29,6 ± 9,4	30,8 ± 4,5	0,994
Масса тела (M ± SD), кг Weight (M ± SD), kg	67,5 ± 13,6	69,2 ± 12,7	79,6 ± 9,2	62,5 ± 13,0	0,221
Рост (M ± SD), см Height (M ± SD), cm	170,0 ± 11,0	170,0 ± 11,0	179,6 ± 1,1	165,3 ± 9,8	0,178
Индекс массы тела (M ± SD), кг/м ² Body mass index (M ± SD), kg/m ²	23,19 ± 2,91	23,79 ± 2,28	24,70 ± 2,96	22,78 ± 3,88	0,735

важных функций: ЧСС, систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, частота дыхания, температура тела; данные электрокардиографии в 12 стандартных отведениях) и лабораторного (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, анализ мочи на хорионический гонадотропин человека) мониторинга. В качестве характеризующего показателя безопасности использовалась частота случаев выхода значений клинических и лабораторных показателей из допустимых границ.

Для количественных показателей в каждой группе были рассчитаны основные статистические показатели: максимальные, минимальные и средние величины с указанием интервала стандартной ошибки или процентилей в зависимости от характера данных. Для категориальных (качественных и ранговых) показателей были рассчитаны частоты и доли встречаемости соответствующих категорий (рангов). Для выявления влияния факторов исследования на количественные показатели состояния здоровых добровольцев применяли методы дисперсионного анализа (ANOVA). Непараметрические методы (метод множественного сравнения Краскела–Уоллиса) использовали как вспомогательные в сомнительных случаях. Для оценки наличия взаимосвязи между качественными показателями использовали анализ таблиц сопряженности (χ^2 -критерий, в случае малых значений наблюдаемых частот – точный критерий Фишера). Соотношение пропорциональности между основными

фармакокинетическими параметрами (AUC, C_{max}) и вводимой дозой ИП анализировали на основе степенной функции (power function), $y = a \times \text{dose}^b$, где a – константа пропорциональности, b – степенной показатель. Представление данных проводили с учетом общепринятых рекомендаций [24].

Результаты

Анализ параметров фармакокинетики. Концентрации препаратов в плазме крови были определены для всех здоровых добровольцев во всех запланированных временных точках, без пропущенных значений. Максимальная концентрация ИП и РП в плазме крови достигалась через 60 мин после начала введения с последующим медленным экспоненциальным снижением концентрации (рис. 2).

В целом средние значения концентрации ИП в плазме крови после однократного введения в дозе 30 Ед/кг были близки во всех измеренных временных точках с таковыми РП после однократного введения в дозе 30 Ед/кг.

После введения препарата Глуразим® в дозе 30 Ед/кг среднее значение AUC_{0-t} составило $4056,0 \pm 818,4$ мЕд \times мин/мл, после введения РП в дозе 30 Ед/кг – $4610,2 \pm 738,0$ мЕд \times мин/мл; $AUC_{0-\infty}$ – $4111,65 \pm 831,93$ и $4686,34 \pm 752,47$ мЕд \times мин/мл; C_{max} – $84,3 \pm 16,9$ и $98,0 \pm 16,7$ мЕд/мл; Cl – $7,6 \pm 1,54$ и $6,6 \pm 1,15$ мл/(кг \times мин) соответственно. По данным фармакокинетическим параметрам рассчитанный 90% доверительный интервал (ДИ)

для соотношения AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , $C_{max}/AUC_{0-\infty}$, Cl находится в пределах допустимого диапазона 80–125% (табл. 3). Средние значения периода полувыведения ($T_{1/2}$) и объема распределения (Vd) для ИП

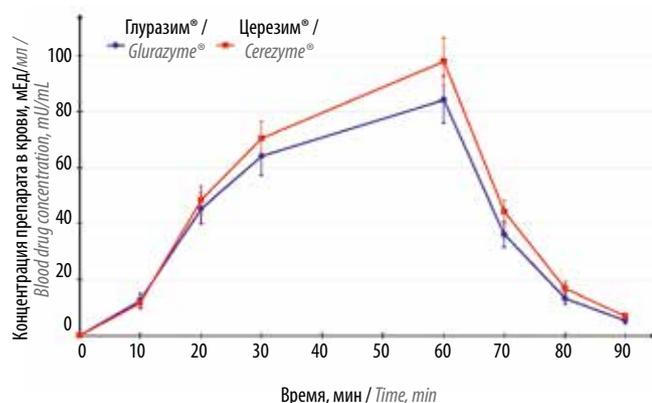


Рис. 2. Усредненные фармакокинетические кривые после введения исследуемого и референтного препаратов (для здоровых добровольцев 1-й и 2-й групп). Планка погрешностей показывает 95 % доверительный интервал

Fig. 2. Averaged pharmacokinetic curves after administration of the investigational and reference products (for healthy volunteers of the 1st and 2nd groups). Error bar shows 95 % confidence interval

составили $7,1 \pm 1,0$ мин и $76,3 \pm 13,8$ мл/кг, для РП – $7,4 \pm 1,0$ мин и $69,7 \pm 11,7$ мл/кг соответственно. Для 1-й и 2-й групп добровольцев статистически значимых различий между препаратами по показателям $T_{1/2}$ и K_{el} не выявлено ($p > 0,05$). Полученные в исследовании результаты по указанным фармакокинетическим параметрам согласуются с данными литературы по препарату имиглюцераза [9, 10]. В настоящем исследовании не выявлено статистически значимого ($p > 0,05$) влияния последовательности введения ИП – отсутствует эффект периода введения препарата, а также не отмечено парного взаимодействия период \times препарат (см. табл. 3).

По всем исследуемым фармакокинетическим параметрам 90% ДИ для соотношения между ИП и РП укладывается в рекомендуемый диапазон от 80 до 125%, что позволяет сделать вывод о фармакокинетической эквивалентности данных препаратов (см. рис. 2).

После введения ИП в дозе 60 Ед/кг средние значения AUC_{0-t} составили $12774,3 \pm 2646,9$ мЕд \times мин/мл, $AUC_{0-\infty}$ – $13455,8 \pm 2948,7$ мЕд \times мин/мл, $T_{1/2}$ – $10,3 \pm 1,7$ мин, Cl – $4,6 \pm 1,0$ кг \times мин, Vd – $67,4 \pm 7,1$ мл/кг. Среднее значение максимальной

Таблица 3. Результаты сравнения различных фармакокинетических параметров исследуемого и референтного препаратов

Table 3. Comparison results of investigational and reference products various pharmacokinetic parameter

Фармакокинетический параметр Pharmacokinetic parameter	Глуразим®, М \pm SD Glurazyme®, M \pm SD	Церезим®, М \pm SD Cerezime®, M \pm SD	p (взаимодействие период \times препарат) p (interaction period \times drug)	90 % доверительный интервал для соотношения параметров 2 препаратов, % 90% confidence interval for the ratio of 2 products parameters, %
AUC_{0-t} , мЕд \times мин/мл AUC_{0-t} , mU \times min/mL	$4056,0 \pm 818,4$	$4610,2 \pm 38,0$	0,902	83,7–92,3
$AUC_{0-\infty}$, мЕд \times мин/мл $AUC_{0-\infty}$, mU \times min/mL	$4111,65 \pm 831,93$	$4686,34 \pm 752,47$	0,942	83,5–92,0
$T_{1/2}$, мин $T_{1/2}$, min	$7,1 \pm 1,0$	$7,4 \pm 1,0$	0,160	92,4–98,2
K_{el} , мин ⁻¹ K_{el} , min ⁻¹	$0,10 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,01$	0,170	102,0–108,8
C_{max} , мЕд/мл C_{max} , mU/mL	$84,3 \pm 16,9$	$98,0 \pm 16,7$	0,704	80,2–91,8
$C_{max}/AUC_{0-\infty}$, мин ⁻¹ $C_{max}/AUC_{0-\infty}$, min ⁻¹	$0,021 \pm 0,001$	$0,021 \pm 0,001$	0,184	96,0–100,2
Cl , мл/(кг \times мин) Cl , mL/(kg \times min)	$7,58 \pm 1,54$	$6,57 \pm 1,15$	0,843	109,6–121,1
Vd , мл/кг Vd , mL/kg	$76,31 \pm 13,78$	$69,72 \pm 11,69$	0,262	104,6–114,3
V_{ss} , мл/кг V_{ss} , mL/kg	$128,50 \pm 25,79$	$120,00 \pm 23,76$	0,660	100,7–113,5
MRT, мин MRT, min	$17,06 \pm 1,60$	$18,20 \pm 1,74$	0,105	91,3–96,2

концентрации C_{max} после введения препарата Глуразим® в дозе 60 Ед/кг было достигнуто через 60 мин после начала введения, что соответствовало длительности инфузии и составило $270,3 \pm 59,6$ мЕд/мл. Увеличение среднего значения концентрации ИП в плазме крови при увеличении дозы вводимого препарата было получено при сравнении усредненных фармакокинетических кривых для различных доз препарата Глуразим® – 30 и 60 Ед/кг (рис. 3).

В исследовании была показана нелинейная зависимость основных фармакокинетических параметров от введенной дозы ИП (30 и 60 Ед/кг), поскольку степенной показатель AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} находился в интервале от 1,5 до 2,0 ($p < 0,001$).

Оценка безопасности. Всего в исследовании было отмечено 6 НЯ, 4 (66,7%) из них – после введения ИП, 2 – после введения РП. Из 6 зарегистрированных в данном исследовании НЯ 4 (66,7%) имели сомнительную связь с ИП, 2 (33,3%) – возможную связь с РП. Зарегистрированные после введения ИП 3 НЯ были легкой степени тяжести (гиперкалиемия, снижение содержания гемоглобина, диарея) и 1 – умеренной (гиперкалиемия). Зарегистрированные после введения РП 2 НЯ (гипотония и повышение содержания эозинофилов) были легкой степени тяжести. Серьезных и тяжелых НЯ в данном исследовании не отмечено. Большинство НЯ (3 из 4) после введения ИП были лабораторными, что составляет 75% всех НЯ после введения ИП.

Проведенный анализ с помощью точного критерия Фишера не выявил статистически значимой разницы между группами по параметру связи НЯ с приемом ИП и РП ($p = 0,067$) (табл. 4).

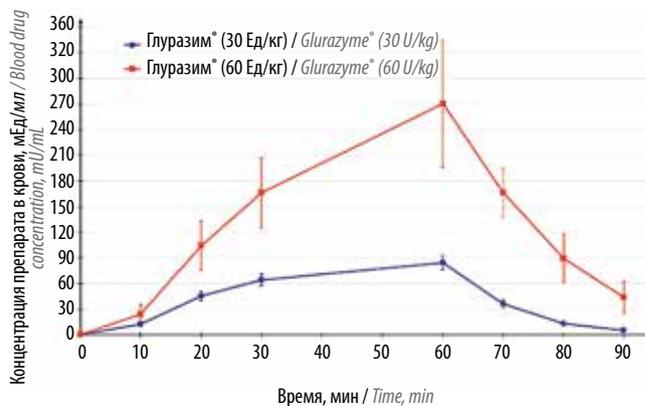


Рис. 3. Усредненные фармакокинетические кривые после введения исследуемого препарата в дозах 30 и 60 Ед/кг. Планка погрешностей показывает 95 % доверительный интервал

Fig. 3. Averaged pharmacokinetic curves after administration of the investigational product at doses of 30 and 60 U/kg. Error bar shows 95 % confidence interval

При проведении сравнительного анализа между препаратами по доле здоровых добровольцев с наличием отклонений по показателям клинического и биохимического анализов крови от показателей референсных значений статистически значимых различий между препаратами не выявлено ($p > 0,05$). После введения ИП и РП клинически значимых отклонений от референсных значений показателей общего анализа мочи не наблюдалось.

При анализе полученных данных не выявлено статистически значимых различий по показателям САД, ДАД, ЧСС, частоты дыхательных движений и температуры тела у здоровых добровольцев после

Таблица 4. Сравнительная характеристика нежелательных явлений

Table 4. Comparative characteristics of adverse events

Нежелательное явление Adverse event	Глуразим® Glurazyme®		Церезим® Cerezyme®		p (тест Фишера) p (Fisher test)
	n	Связь с введением препарата Relation to drug administration	n	Вид связи с введением препарата Relation to drug administration	
Гиперкалиемия Hyperkalemia	2	Сомнительная Unlikely	0	0	0,067
Снижение уровня гемоглобина Hemoglobin level decreased	1	Сомнительная Unlikely	0	0	
Диарея Diarrhea	1	Сомнительная Unlikely	0	0	
Артериальная гипотония Arterial hypotension	0	0	1	Возможная Possible	
Повышение уровня эозинофилов Eosinophils number increased	0	0	1	Возможная Possible	
Всего, n (%) Total, n (%)		4/4 (100)		2/2 (100)	

введения ИП и РП. При сравнительной оценке динамики показателей жизненно важных функций здоровых добровольцев между различными дозами ИП (30 и 60 Ед/кг) были установлены статистически значимые различия по показателям САД ($p < 0,001$), ДАД ($p = 0,001$) и частоты дыхательных движений ($p = 0,031$). При этом индивидуальные значения САД в большинстве периодов измерения не превышали 120 мм рт. ст. Индивидуальные значения ДАД после введения препарата Глуразим® в дозах 30 и 60 Ед/кг на всех визитах находились в диапазоне от 60 до 80 мм рт. ст.

Обсуждение

На основании результатов, полученных в ходе данного сравнительного клинического исследования, можно сделать вывод о том, что ИП и РП характеризуются высокой степенью сопоставимости всех фармакокинетических параметров. Индивидуальные и усредненные профили фармакокинетических кривых ИП и РП сходны во всех измеренных временных точках.

Установлено увеличение среднего значения концентрации ИП в плазме крови при увеличении дозы вводимого препарата при сравнении усредненных фармакокинетических кривых для различных доз препарата Глуразим® – 30 и 60 Ед/кг.

В исследовании была показана нелинейная зависимость основных фармакокинетических параметров от введенной дозы ИП (30 и 60 Ед/кг).

Рассчитанный 90% ДИ для соотношения фармакокинетических параметров 2 препаратов находится в пределах допустимого диапазона от 80 до 125% для всех изучаемых в исследовании фармакокинетических параметров.

Для ИП не зарегистрировано НЯ, связанных с применением препарата (нежелательных реакций). Сравнительный анализ параметров оценки безопасности в данном исследовании (частота и тяжесть развития НЯ, данные физикального обследования здоровых добровольцев с оценкой жизненно важных показателей, результаты лабораторных анализов, электрокардиографии) не выявил межгрупповых различий.

Заключение

- Результаты проведенного клинического исследования I фазы свидетельствуют о фармакокинетической эквивалентности биоаналогичного препарата Глуразим® и препарата Церезим® в дозе 30 Ед/кг.
- Установлена нелинейная зависимость основных фармакокинетических параметров от введенной дозы (30 и 60 Ед/кг) препарата Глуразим®.
- Однократное введение препарата Глуразим® в исследуемых дозах является безопасным у здоровых добровольцев и не сопровождается развитием нежелательных реакций. При сравнительном анализе исследуемых параметров оценки безопасности межгрупповые различия не выявлены.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лукина Е.А. Болезнь Гоше. Практическое руководство. М.: Литтерра, 2014. 56 с. [Lukina E.A. Gaucher disease. Practical guide. Moscow: Litterra, 2014, 56 p. (In Russ.)].
2. Лукина Е.А., Сысоева Е.П., Лукина К.А. и др. Болезнь Гоше у взрослых: диагностика, лечение и мониторинг. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. В 2 томах. Том 1. М.: Практика, 2018. С. 411–425. [Lukina E.A., Sysoeva E.P., Lukina K.A. et al. Gaucher disease in adults: diagnosis, treatment and monitoring. In: Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood diseases. Ed.: V.G. Savchenko. In 2 Vol. Vol. 1. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 411–425 (In Russ.)].
3. Gaucher disease. A strategic collaborative approach from EMA and FDA. EMA/44410/2014. European Medicines Agency, 2014:9. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/gaucher-disease-strategic-collaborative-approach-european-medicines-agency-food-drug-administration_en.pdf.
4. Biegstraaten M., Cox T.M., Belmatoug N. et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2018;68:203–8. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.10.008.
5. Зуб Н.В. Болезнь Гоше: распространенность, семиотика, качество жизни и клиничко-экономическое обоснование ферментозаместительной терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. [Zub N.V. Gaucher disease: prevalence, semiotics, quality of life, and the clinical and economic rationale for enzyme replacement therapy. Thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2010. (In Russ.)].
6. Gaucher Disease. Eds.: A.H. Futerman, A. Zimran. Boca Raton, FL: Taylor & Francis, 2007.
7. Kaplan P., Baris H., De Meirleir L. et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr* 2013;172(4): 447–58. DOI: 10.1007/s00431-012-1771-z.
8. Лукина Е.А. Протокол ведения пациентов с болезнью Гоше. Онкогематология 2009;1:65–71. [Lukina E.A. Gaucher disease management protocol. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2009;1:65–71. (In Russ.)].
9. Serratrice C., Carballo S., Serratrice J., Stirnemann J. Imiglucerase in the management of Gaucher disease type 1: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid* 2016;11:37–47. DOI: 10.2147/CE.S93717.
10. Andersson H., Kaplan P., Kacena K., Yee J. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics* 2008;122(6):1182–90. DOI: 10.1542/peds.2007-2144.
11. Hollak C.E., Vom Dahl S., Aerts J.M. et al., Force Majeure: therapeutic measures in response to restricted supply of imiglucerase (Cerezyme) for patients with Gaucher disease, *Blood Cells Mol Dis* 2009 (Oct 3 Electronic publication ahead of print).

12. Aviezer D., Brill-Almon E., Shaaltiel Y. et al. A plant-derived recombinant human glucocerebrosidase enzyme – a preclinical and phase I investigation. *PLoS One* 2009;4(3):e4792. DOI: 10.1371/journal.pone.0004792.
13. Приказ Минпромторга России от 23.10.2009 № 965 «Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года». Доступно по: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online>. [Order of the Ministry of Industry and Trade of Russia dated 10.23.2009 No. 965 “On approval of Pharmaceutical Industry Development Strategy of the Russian Federation for the period until 2020”. Available at: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online>. (In Russ.).]
14. Государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 гг. Основные данные по государственной программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 гг. М.: Минпромторг России, 2014. Доступно по: http://minpromtorg.gov.ru/common/upload/files/docs/MinProm_02.06.14.pdf. [State program “Development of the pharmaceutical and medical industry” for 2013–2020. 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. Available at: http://minpromtorg.gov.ru/common/upload/files/docs/MinProm_02.06.14.pdf. (In Russ.).]
15. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза. Утверждены решением № 89 от 03.11.2016. 714с. Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/456026116>. [Rules for conducting research on biological drugs of the Eurasian Economic Union. Approved by decision No. 89 of 03/03/2016. 714 p. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/456026116>. (In Russ.).]
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/BMWP/42832/2005 Rev1. European Medicines Agency. 2015:13. Available at: 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., Секарева Г., Кравцова О. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). *Фармакокинетика и фармакодинамика* 2014;1: 21–36. [Ivanov R., Sekareva G., Kravtsova O. et al. The rules for conducting research on bioanalogous medicines (bioanalogs). *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics* 2014;1:21–36. (In Russ.).]
18. Дегтерев М.Б., Смолов М.А., Вишнеvский А.Ю., Шукуров Р.Р. Физико-химическая характеристика имиглюцеразы биоаналогичного и референтного препарата масс-спектрометрическими методами. В кн.: *Биотехнология: состояние и перспективы развития. Материалы международного конгресса, 2019. С. 302–303.* [Degterev M.B., Smolov M.A., Vishnevskiy A.Yu., Shukurov R.R. Physico-chemical characterization of imiglucerase bio-analogous and reference preparation by mass spectrometric methods. In: *Biotechnology: state and development prospects. Proceedings of the International Congress, 2019. Pp. 302–303.* (In Russ.).]
19. Вассарайс Р.А., Чашнинова Д.В., Шамонов Н.А. и др. Современные подходы к обеспечению вирусной безопасности лекарственных препаратов, произведенных по технологии рекомбинантной ДНК в клетках млекопитающих. В кн.: *Биотехнология: состояние и перспективы развития. Материалы международного конгресса, 2019. С. 288–289.* [Vassarais R.A., Chashchinova D.V., Shamonov N.A. et al. Modern approaches to virus safety of drugs produced by recombinant DNA technology in mammalian cells. In: *Biotechnology: state and development prospects. Proceedings of the International Congress, 2019. Pp. 288–289.* (In Russ.).]
20. Waller C.F., Bronchud M., Mair S., Challand R. Comparison of the pharmacodynamic profiles of a biosimilar filgrastim and Amgen filgrastim: results from a randomized, phase I trial. *Ann Hematol* 2010;89(10):971–8. DOI: 10.1007/s00277-010-0973-6.
21. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the Clinical Investigation of the Pharmacokinetics of Therapeutic Proteins, 2007.
22. Expert committee on biological standardization. Guidelines of evolution of similar biotherapeutic product. Geneva, 2009.
23. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. М.: Гриф и К, 2014. 328 с. [Guidance on the examination of medicines. Vol. I. Moscow: Grif i K, 2014. 328 p. (In Russ.).]
24. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. М.: Практическая медицина, 2011. 39 с. [Mamaev A.N., Kudlay D.A. Data visualization in presentations, reports and studies. Moscow: Practical Medicine, 2011. 39 p. (In Russ.).]

Вклад авторов

- С.Б. Фитилёв: разработка дизайна статьи, анализ полученных данных; анализ научного материала;
 А.В. Возжаев: получение данных для анализа, анализ полученных данных, анализ научного материала, дополнение текста рукописи;
 И.И. Шкрёбнева, А.А. Казаров, М.С. Пантюшенко: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 Д.А. Кудлай: научное и литературное редактирование статьи, обзор публикаций по теме статьи;
 Е.В. Гапченко: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
 О.А. Маркова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, научное редактирование статьи;
 А.Ю. Борозинец: анализ научного материала, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы.
- Authors' contributions*
 S.B. Fitilev: study design development, analysis of the obtained data, analysis of scientific material;
 A.V. Vozzhaev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, analysis of scientific material, manuscript text supplement;
 I.I. Shkrebnova, A.A. Kazarov, M.S. Pantyushenko: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 D.A. Kudlay: scientific and literary editing of article, reviewing of publications on the article's topic;
 E.V. Gapchenko: study design development, analysis of the obtained data;
 O.A. Markova: study design development, analysis of the obtained data, scientific editing of article;
 A.Yu. Borozinets: analysis of scientific material, article writing, reviewing of publications on the article's topic, preparation of a list of references.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.Б. Фитилёв/S.B. Fitilev: <https://orcid.org/0000-0001-8395-419X>

А.В. Возжаев/A.V. Vozzhaev: <https://orcid.org/0000-0002-2687-5986>

И.И. Шкробнева/I.I. Shkrebneva: <https://orcid.org/0000-0002-0070-3115>

Д.А. Кудлай/D.A. Kudlay: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

О.А. Маркова/O.A. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-1179-3881>

А.Ю. Борозинец/A.Yu. Borozinets: <https://orcid.org/0000-0002-4863-8471>

А.А. Казаров/A.A. Kazarov: <https://orcid.org/0000-0003-0682-6113>

Конфликт интересов. Д.А. Кудлай, Е.В. Гапченко, О.А. Маркова, А.Ю. Борозинец являются сотрудниками АО «ГЕНЕРИУМ», А.А. Казарова, М.С. Пантюшенко являются сотрудниками ООО «МБЦ «Генериум». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. D.A. Kudlay, E.V. Gapchenko, O.A. Markova, A.Yu. Borozinets are employees of JSC GENERIUM. A.A. Kazarova and M.S. Pantyushenko are employees of IBC "Generium". Other authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке ООО «МБЦ «Генериум».

Financing. The study was conducted with the financial support of IBC "Generium".

Информированное согласие. Участие в клиническом исследовании было добровольным. Здоровый доброволец имел право отказаться от участия в проводимом исследовании на любой его стадии. Согласие здорового добровольца на участие в исследовании подтверждалось подписанием Информационного листка здорового добровольца с формой информированного согласия на визите скрининга до выполнения каких-либо процедур, связанных с исследованием.

Informed consent. Participation in the clinical trial was voluntary. A healthy volunteer had the right to refuse to participate in the ongoing research at any stage. The consent of the healthy volunteer to participate in the study was confirmed by signing the Information sheet of the healthy volunteer with an informed consent form at the screening visit before any procedures related to the study were performed.