

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ОТЕЧЕСТВЕННОГО БИОАНАЛОГА ФИЛГРАСТИМА (ЛЕЙКОСТИМ®) ПРИ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ НЕЙТРОПЕНИИ У ДЕТЕЙ

Н.Ю. Шиповская¹, Е.В. Самочатова¹, О.Б. Полушкина², М.А. Масчан^{1,2}, И.И. Калинина¹,
А.Н. Грацианская³, М.Н. Костылева³, А.А. Масчан¹

¹Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава; ²Российская детская клиническая больница Росздрава; ³РГМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Контакты: Алексей Александрович Масчан info@niidg.ru

В связи с истечением срока патентной защиты в последние годы стал коммерчески доступным целый ряд биоаналогов филграстима. Из-за отсутствия крупных испытаний биоаналогов проведение постмаркетинговых исследований имеет большое значение для выявления всего спектра побочных явлений. Нами проведено рандомизированное двойное слепое исследование переносимости отечественного биоаналога филграстима (Лейкостим®, «Биокад») в сравнении с оригинальным препаратом (Нейпоген, «Рош», Швейцария) у детей с онкогематологическими заболеваниями. В исследование были включены 10 детей (4 девочки, 6 мальчиков) в возрасте от 5 до 16 лет (медиана 9,5 года), у которых показания к назначению гранулоцитарного колониестимулирующего фактора диктовались либо протоколом, либо клинической ситуацией. Филграстим вводился в дозе 5 мкг/кг 1 раз в сутки подкожно, и каждый пациент получал инъекции обоих препаратов в случайном порядке, определенном рандомизацией. Интенсивность боли оценивалась в баллах — от 0 до 10 по визуальной аналоговой шкале. Средний балл при введении Нейпогена составил 1,661 (0–9), Лейкостима® — 1,134 (0–10), $p=0,669$. Ни у одного пациента различия в болевых ощущениях между препаратами не отличались более чем на 1 балл. Различий в частоте образования подкожных инфильтратов и других побочных явлений также не выявлено. Исследование показало одинаково хорошую переносимость обоих препаратов филграстима.

Ключевые слова: биоаналоги, нейтропения, филграстим, аналоговая шкала боли, дети

IMMEDIATE SIDE EFFECTS STUDY OF LOCALLY MANUFACTURED FILGRASTIM — «LEUCOSTIM®» — IN NEUTROPENIA TREATMENT AND PROPHYLACTICS IN CHILDREN

N. Yu. Shipovskaya¹, E. V. Samochatova¹, O. B. Polushkina², M. A. Maschan^{1,2}, I. I. Kalinina¹, A. N. Gracianskaya¹, M. N. Kostyleva³, A. A. Maschan¹

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow; ²Russian Children Clinical Hospital, Moscow;

³Russian State Medical University, Moscow

Introduction of biosimilars in clinical practice results in substantial reduction of direct medical costs. However, limited data concerning safety and tolerance of biosimilars exist, especially in children. We conducted double blind randomized trial comparing immediate tolerance of locally manufactured filgrastim (Leucostim®, «Biocad», Russia) with original formulation («Neupogen», «Roche», Switzerland) in children with various hematologic and oncologic diseases. Ten patients (4 F; 6 M) with a median age of 9.5 y (range 5–16 y) in whom G-CSF was indicated either by protocol or clinically were included into the study. All patients were scheduled to receive both formulations of G-CSF in order determined by randomization with permuted blocks. Pain was assessed with visual analog scale, ranging sensation of pain from 0 to 10 points. There were 41 injections of Leucostim® and 39 of Neupogen, and a median number of points attributed was 1.134 (0–10), and 1.661 (0–9) respectively ($p=0,669$). Inpatient pain scores were quite consistent and did not differ by more than 1 point between any two injections. Other immediate toxicities were negligible or inexistent. Our study clearly demonstrates that both formulation of filgrastim are equally well tolerated.

Key words: children, neutropenia, biosimilars, visual analog pain scale

Одной из главных составляющих успеха лечения онкологических заболеваний у детей является точное соблюдение дозовых режимов и времени проведения полихимиотерапии. Для своевременного начала очередного курса химиотерапии (ХТ) необходимо восстановление показателей гемопоэза, а также купирование инфекционных осложнений и явлений органной токсичности предыдущего блока. Самой частой причиной снижения доз и удлинения интервалов между курсами ХТ является миелотоксическая нейтропения и связанные с ней инфекционные осложнения. Использование препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) позволяет сократить продолжительность периода нейтропении, уменьшить риск развития инфекцион-

ных осложнений и избежать удлинения интервалов между курсами ХТ [1]. Кроме того, Г-КСФ широко применяется у детей с нейтропениями иного происхождения — например при тяжелых врожденных нейтропениях и синдромах костно-мозговой недостаточности различной этиологии. До недавнего времени на рынке существовало два препарата Г-КСФ с эквивалентной клинической эффективностью при применении в терапевтическом диапазоне доз — ленограстим (Граноцит, «Санофи Авентис», Франция) и филграстим (Нейпоген, «Рош», Швейцария), безопасность и эффективность использования которых у детей доказана в многочисленных исследованиях [2–12]. В связи с истечением срока патентной защиты в последние годы стал коммерчески доступным

целый ряд препаратов филграстима, которые позиционируются производителями в качестве полноценных аналогов оригинального препарата. Данный подход не правомерен, поскольку белковые препараты, производимые в клеточных или бактериальных культурах по рекомбинантной технологии, будучи идентичны в отношении основной молекулы, различаются по методам очистки, стабилизации, консервации и упаковки, и согласно международной терминологии являются биоаналогами. Таким образом, существуют вполне обоснованные опасения в отношении безопасности и переносимости биоаналогов, тем более, что даже в отношении оригинальных препаратов известны случаи, когда минимальные изменения состава конечной лекарственной формы приводили к возникновению опасных и непредсказуемых осложнений [13, 14]. По этой причине широкие постмаркетинговые исследования эффективности и безопасности каждого из биоаналогов являются правомочными, особенно у детей.

Один из биоаналогов филграстима, появившихся на отечественном рынке, — Лейкостим®, производимый компанией «Биокад». Эффективность препарата в лечении и профилактике нейтропении, вызванной ХТ, была показана в многоцентровом клиническом исследовании, проведенном с участием 80 взрослых больных. Благодаря гуманитарной программе расширенного доступа к препарату, спонсируемой производителем, Лейкостим® был использован у нескольких десятков детей, страдавших тяжелыми врожденными нейтропениями, апластическими анемиями и гемобластозами. Препарат показал эффективность, аналогичную оригинальному филграстиму, однако у некоторых детей, по сообщению лечащих врачей, отмечались повышенная болезненность и возникновение инфильтратов в местах инъекций. В связи с этими сообщениями о побочных явлениях нами было проведено двойное слепое рандомизированное исследование переносимости оригинального филграстима Нейпоген и отечественного биоаналога Лейкостим®.

Материалы и методы

В исследование включались дети в возрасте от 5 до 17 лет, имевшие показания к подкожному применению препаратов Г-КСФ, способные оценивать болезненность введения препарата по специальной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) оценки боли с прогнозируемой выживаемостью более 1 нед. Необходимым критерием включения было предоставление родителями ребенка информированного согласия.

Критериями исключения являлись: отсутствие информированного согласия, септический шок, гиперчувствительность к препарату Г-КСФ (или другим компонентам препарата), побочные эффекты >II степени по шкале токсичности ВОЗ после предыдущего применения Г-КСФ, респираторный дистресс-синдром, нарушение сознания, высыпания с поражением >25% кожного покрова (за исключением болезни «трансплантат против хозяина»).

Исследование имело двойной слепой дизайн, т.е. ни лечащий врач, ни пациент не знали, введение

какого препарата проводилось в данный день. Рандомизация осуществлялась централизованно и врач, ответственный за введение и оценку побочных эффектов препарата, перед началом исследования получал запечатанные конверты с индивидуальным цифровым кодом участника и результатами рандомизации. В конверте содержалась зашифрованная двоичным цифровым кодом информация о том, в какие порядковые дни исследования должен вводиться исследуемый препарат, а в какие — препарат сравнения Нейпоген. Порядок введения препаратов определялся рандомизацией на каждый из дней исследования. Назначение препаратов Г-КСФ осуществлялось до достижения уровня нейтрофилов $>2 \times 10^9/\text{л}$, если индивидуальной программой лечения не было предусмотрено иное. При отсутствии подъема уровня нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 10 сут и клиническом состоянии, требовавшем как можно более быстрого разрешения агранулоцитоза (сепсис, очаговая грибковая инфекция), протоколом было предусмотрено прекращение слепого исследования и назначение Нейпогена в стандартной дозе. В ходе исследования подобных случаев не отмечено. При развитии инфильтратов в местах введения препарата Г-КСФ после 2 инъекций в течение 1 курса руководитель исследования должен был раскрывать рандомизационный код и выявлять препарат, введение которого привело к возникновению инфильтрата. После этого пациента необходимо было перевести на открытое введение альтернативного препарата. В ходе исследования подобных случаев не зафиксировано.

Г-КСФ вводился 1 раз в сутки, ежедневно, под кожу верхней трети плеча медленно, с чередованием введения в правую и левую руки; инсулиновым шприцем через иглу минимального диаметра (размер 26G). После набора препарата из флакона игла менялась на новую для предотвращения усиления боли в результате затупления о резиновую пробку.

Болезненность оценивалась непосредственно после инъекции с помощью 10-балльной аналоговой шкалы (см. рисунок), на одной стороне которой ребенок выбирал картинку, соответствующую уровню его болевых ощущений, на другой — соответствующий картинке балл [15, 16]. Результаты оценки в баллах фиксировались в течение 1 ч в индивидуальной учетной форме пациента.

При возникновении инфильтрата на месте инъекции было предусмотрено уведомление другого исследователя (А.Н. Грацианская), который должен был независимо оценить характеристики инфильтрата — размеры, цвет, болезненность, лечение, интервал до разрешения — и занести их в индивидуальную учетную форму. При возникновении любого другого клинически значимого побочного эффекта лечащий врач был также обязан информировать руководителя протокола и другого исследователя для оценки тяжести побочного эффекта и занесения его в индивидуальную учетную форму.

Расчет достоверности различий осуществлялся по методу Манна — Уитни.



ВАШ оценки боли у детей

Результаты

В исследование были включены 10 детей (4 девочки, 6 мальчиков) в возрасте от 5 до 16 лет (медиана 9,5 года) с диагнозами: солидные опухоли — 5 человек, острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) — 3 пациента, миелодиспластический синдром (МДС) и приобретенная апластическая анемия — по 1 ребенку. Общее число введений Г-КСФ составило 80 (41 введение Лейкостима® и 39 — Нейпогена). Медиана количества введений Г-КСФ, потребовавшихся для выхода из аплазии, составила 7 (разброс 4–21 введение), число введений Лейкостима® — 3,5 (3–4), а Нейпогена — 3 (2–8). Общее количество баллов по болевой шкале при введении Лейкостима® и Нейпогена равнялось 46,5 и 64,8 при средней оценке 1,134 (0–10) и 1,661 (0–9) балла соответственно (см. таблицу и рисунок). Ни у одного пациента оценки болезненности при введении того или иного препарата статистически значимо не различались. Кроме того, оценка болезненности у каждого из пациентов была постоянной — различия по аналоговой шкале не превышали одного балла при сравнении любых 2 инъекций (данные не показаны).

За время проведения исследования отмечены 1 случай развития нежелательного явления, не связанного с введением исследуемого препарата (септический шок), потребовавший досрочного завершения исследования у данного ребенка и перевода его на

внутривенное введение препарата Г-КСФ, а также 1 случай оссалгии, связанной с назначением Г-КСФ, не требовавшей терапевтического вмешательства и разрешившейся самопроизвольно. Также не выявлено ни одного случая местных реакций на инъекции препарата Г-КСФ. Не зарегистрировано нежелательных изменений лабораторных показателей.

Обсуждение

Появление на фармацевтическом рынке многочисленных биоаналогов рекомбинантных препаратов, среди которых следует особо отметить интерфероны, эритропоэстимулирующие белки и Г-КСФ, ставят врача перед непростой дилеммой — применять значительно более дешевые и, следовательно, более доступные биоаналоги, в отношении которых не проводилось широких клинических испытаний, или оригинальные, существенно более дорогие препараты, с известным спектром активности и побочных эффектов. Ситуация с оригинальным препаратом филграстимом и его многочисленными биоаналогами, которые выпускаются как российскими, так и зарубежными производителями, — менее драматична в плане клинической эффективности, поскольку их активность в отношении стимуляции гранулоцитопоэза является совершенно очевидной и легко контролируемой по повышению/поддержанию уровня гранулоцитов. В то же время опасения по поводу развития как ранних, так и отсроченных побочных эффектов вполне обоснованы. Возникновение побочных нежелательных эффектов может быть обусловлено как уникальными белковыми примесями, присущими каждой конкретной клеточной линии, появление которых неизбежно при рекомбинантной технологии производства, так и

Оценка болезненности у пациентов по ВАШ

№	ФИО	Пол	Возраст, годы	Лейкостим®		Нейпоген	
				Число введений	Средний балл	Число введений	Средний балл
1	САА	М	16	5	1	2	1
2	МАВ	М	11	4	0	3	0
3	ЛВВ	Ж	5	13	0,5	8	0,1
4	КДА	М	8	5	0	3	0,67
5	ЗЕЕ	Ж	8	2	0,65	3	1,4
6	ГДИ	М	5	2	7,5	3	7,67
7	ГЕГ	Ж	12	2	4,5	3	5
8	ГВИ	М	7	3	2,9	5	2,92
9	КЕД	Ж	11	4	0	6	1,17
10	БСЮ	М	16	1	0,5	3	0,67
Всего ...					1,134		1,661
p							0,669

ДЕРЖИМ КУРС НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ



ЛЕЙКОСТИМ®
Филграстим

Первый российский Г-КСФ

- Первый российский Г-КСФ – от субстанции до упаковки
- Производство по стандартам GMP
- Доказанные эффективность и безопасность
- Удобство применения: разнообразие дозировок и упаковок
- Уникальная дозировка 150 мкг для применения у детей
- Доступная цена
- Специальные программы для пациентов



Горячая линия 8 800 200 08 16

www.leucostim.ru

Биокад
ФАРМАКЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Регистрационный номер ЛПНС 020311 от 15.09.2006

консервантами и стабилизаторами конечного лекарственного препарата. История развития парциальной красноклеточной аплазии, вызванной антителами к эритропоэтину, продукция которых была индуцирована тройным взаимодействием стабилизатора, эритропоэтина и материала шприца, убеждает в том, что, пока не доказано обратного, **ни один биоаналог не может считаться эквивалентным оригинальному препарату в отношении безопасности.**

Одним из требований к препаратам, вводимым детям в течение многих дней подкожно, в частности Г-КСФ, является их минимальная болезненность. В свою очередь субъективная оценка интенсивности боли может зависеть от малейших изменений состава лекарственной формы — pH и солевого состава, а также от квалификации медицинского персонала, выполняющего инъекцию. Кроме того, учитывая важную роль психогенных факторов в ощущении боли, такие составляющие, как дружелюбное отношение к ребенку и его доверие к персоналу, выполняющему инъекцию, имеют колоссальное значение.

Цель нашего исследования — выявление различий в непосредственной переносимости двух лекарственных препаратов филграстима. Для этого все 10 пациентов, включенных в исследование, в случайном, определяемом рандомизацией порядке, в каждый из дней исследования получали либо Нейпоген,

либо Лейкостим®. Это позволило избежать эффекта «ожидания», возникающего при введении препаратов строго через день, и изучить индивидуальную оценку болезненности обоих препаратов у каждого пациента, что придает исследованию дополнительную объективность. Установлено, что оба препарата переносились одинаково хорошо — средний балл болезненности составил <2 и лишь у 1 пациента превысил 3 балла. При этом отсутствовали другие побочные эффекты, присущие подкожным инъекциям, в частности, болезненные инфильтраты, которых мы опасались после ряда индивидуальных сообщений. Нами продемонстрировано, что работа над совершенствованием технологии приготовления лекарственной формы Лейкостима® привела к появлению препарата, равного Нейпогену в отношении переносимости. Что касается собственно «миелопоэтического» действия препарата, то отмечена высокая его эффективность у пациентов с апластической анемией и Г-КСФ-зависимым гранулоцитопозом. Проводящиеся в настоящее время рандомизированные прямые сравнительные исследования двух указанных препаратов филграстима позволят получить формальный ответ на данный вопрос.

Авторы выражают благодарность У.Н. Петровой, Д.Д. Байдильдиной, О.В. Макаровой и В.В. Фоминых за помощь в проведении исследования.

Л и т е р а т у р а

1. Lehnbecher T., Welte K. Haematopoietic growth factors in children with neutropenia. *Br J Haematol* 2002;116(1):28–56.
2. Patte C., Laplanche A., Bertozzi A.I. et al. Granulocyte colony-stimulating factor in induction treatment of children with non-Hodgkin's lymphoma: a randomized study of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2002;20(2):441–8.
3. Kibrinsky N.L., Spoto R., Shah N.R. et al. Outcomes of treatment of children and adolescents with recurrent non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease with dexamethasone, etoposide, cisplatin, cytarabine, and l-asparaginase, maintenance chemotherapy, and transplantation: Children's Cancer Group Study CCG-5912. *J Clin Oncol* 2001;19(9):2390–6.
4. Dale D.C., Bonilla M.A., Davis M.W. et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993;81(10):2496–502.
5. Bux J., Behrens G., Jaeger G., Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998;91(1):181–6.
6. Jones E.A., Bolyard A.A., Dale D.C. Quality of life of patients with severe chronic neutropenia receiving long-term treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *JAMA* 1993;270(9):1132–3.
7. Bonilla M.A., Dale D., Zeidler C. et al. Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-metHuG-CSF) in patients with severe congenital neutropenias. *Br J Haematol* 1994;88(4):723–30.
8. Dale D.C., Cottle T.E., Fier C.J. et al. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol* 2003;72(2):82–93.
9. Carlsson G., Ahlin A., Dahllöf G. et al. Efficacy and safety of two different rG-CSF preparations in the treatment of patients with severe congenital neutropenia. *Br J Haematol* 2004;126(1):127–32.
10. Gluckman E., Rokicka-Milewska R., Hann I. et al. Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human-granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2002;119(4):1075–82.
11. Donadieu J., Boutard P., Bernatowska E. et al. A European phase II study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (lenograstim) in the treatment of severe chronic neutropenia in children. Lenograstim Study Group. *Eur J Pediatr* 1997;156(9):693–700.
12. Donadieu J., Boutard P., Tchernia G. et al. A phase II study of recombinant human granulocyte-colony stimulating factor (rHuG-CSF, lenograstim) in the treatment of agranulocytosis in children. *Nouv Rev Fr Hematol* 1994;36(6):441–8.
13. Pang J., Blanc T., Brown J. et al. Recognition and identification of UV-absorbing leachables in EPREX pre-filled syringes: an unexpected occurrence at a formulation-component interface. *PDA J Pharm Sci Technol* 2007;61(6):423–32.
14. Bennett C.L., Cournoyer D., Carson K.R. et al. Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin: a follow-up report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Blood* 2005;106(10):3343–7.
15. Chambers C.T., Hardial J., Craig K.D. et al. Faces scales for the measurement of postoperative pain intensity in children following minor surgery. *Clin J Pain* 2005;21(3):277–85.
16. Keck J.F., Gerkensmeyer J.E., Joyce B.A., Schade J.G. Reliability and validity of the Faces and Word Descriptor Scales to measure procedural pain. *J Pediatr Nurs* 1996;11(6):368–74.
17. Финогенова Н.А. Болезни лейкоцитов. В кн.: Гематология/онкология детского возраста. Под ред. А.Г. Румянцевой и Е.В. Самочатовой. М.: Медпрактика-М, 2005.