

# Эффективность и безопасность применения биоаналога экулизумаба у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Результаты рандомизированного открытого сравнительного клинического исследования III фазы

А.Д. Кулагин<sup>✉1</sup>, Б.А. Бакиров<sup>2</sup>, И.Л. Давыдкин<sup>3</sup>, И.В. Елыкомов<sup>4</sup>, Т.С. Константинова<sup>5</sup>, А.В. Коробкин<sup>6</sup>, М.В. Косинова<sup>7</sup>, В.И. Мазуров<sup>8</sup>, Н.В. Минаева<sup>9</sup>, А.В. Пройдаков<sup>10</sup>, В.В. Птушкин<sup>11</sup>, Ю.В. Шатохин<sup>12</sup>, Ю.Н. Линькова<sup>13</sup>, А.В. Зинкина-Орихан<sup>13</sup>, М.А. Морозова<sup>13</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

<sup>4</sup>КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул, Россия;

<sup>5</sup>ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия;

<sup>6</sup>ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия;

<sup>7</sup>ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, Россия;

<sup>8</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>9</sup>ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, Киров, Россия;

<sup>10</sup>ГУ «Коми республиканский онкологический диспансер», Сыктывкар, Россия;

<sup>11</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>12</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>13</sup>ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

**Цель.** Доказать эквивалентную эффективность и сопоставимую безопасность биоаналогичного препарата экулизумаба Ашверис и референтного препарата Солирис при их применении для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ).

**Материалы и методы.** В многоцентровое открытое клиническое исследование III фазы включили 28 пациентов с ПНГ. Участники рандомизированы (1:1) в 2 группы терапии: исследуемый препарат Ашверис ( $n=14$ ) и референтный препарат Солирис ( $n=14$ ). Пациенты получали экулизумаб путем внутривенной инфузии в дозе 600 мг 1 раз в неделю в течение первых 4 нед, 900 мг на 5-й неделе, далее 900 мг каждые 14 дней ( $\pm 2$  дня) до 27-й недели исследования включительно. В статье представлены результаты анализа эффективности, фармакокинетики, фармакодинамики, безопасности и иммуногенности выполненного после окончания 27 нед основного периода исследования. Первичной конечной точкой эффективности являлась площадь под кривой «концентрация лактатдегидрогеназы–время» ( $AUC_{LDH}$ ) в течение периода 5–27-я неделя.

**Результаты.** Разница средних значений  $AUC_{LDH}$  между группами Ашверис и Солирис составила 5380,0 [-38 773,87; 49 533,87] Ед/лх/нед. Границы 95% доверительного интервала для разницы средних значений  $AUC_{LDH}$  между группами находятся в пределах предуставленного 95% доверительного интервала [-146 500,9–146 500,9] Ед/лх/нед, что служит доказательством эквивалентности эффективности биоаналогичного и референтного препаратов экулизумаба по первичной конечной точке эффективности. Профиль безопасности препаратов Ашверис и Солирис был ожидаемым и сопоставимым при оценке доли пациентов с нежелательными явлениями. Образования связывающих антител к экулизумабу не выявлено ни в одной из групп.

**Заключение.** В рамках исследования доказана эквивалентная эффективность препарата Ашверис и референтного препарата экулизумаба, свидетельствующая об эффективном подавлении внутрисосудистого гемолиза у пациентов с ПНГ наряду с сопоставимым удовлетворительным профилем безопасности.

**Ключевые слова:** экулизумаб, биоаналог, система комплемента, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, гемолиз

**Для цитирования:** Кулагин А.Д., Бакиров Б.А., Давыдкин И.Л., Елыкомов И.В., Константинова Т.С., Коробкин А.В., Косинова М.В., Мазуров В.И., Минаева Н.В., Пройдаков А.В., Птушкин В.В., Шатохин Ю.В., Линькова Ю.Н., Зинкина-Орихан А.В., Морозова М.А. Эффективность и безопасность применения биоаналога экулизумаба у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Результаты рандомизированного открытого сравнительного клинического исследования III фазы. Терапевтический архив. 2021;93(11):1340–1348. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201226

## Информация об авторах / Information about the authors

✉**Кулагин Александр Дмитриевич** – д-р мед. наук, дир. НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, зав. каф. гематологии и трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФГБОУ ВО им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». Тел.: +7(812)338-62-65; e-mail: kulaginad@1spgmu.ru; ORCID: 0000-0002-9589-4136

**Бакиров Булат Ахатович** – д-р мед. наук, доц., зав. каф. госпитальной терапии №2, врач-гематолог ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0002-3297-1608

**Давыдкин Игорь Леонидович** – д-р мед. наук, проф., проректор по науч. работе, дир. НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, зав. каф. госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0003-0645-7645

**Елыкомов Илья Валерьевич** – канд. мед. наук, зав. гематологическим отд-нием КГБУЗ ККБ. ORCID: 0000-0002-0406-9828

✉**Aleksandr D. Kulagin.** E-mail: kulaginad@1spgmu.ru; ORCID: 0000-0002-9589-4136

**Bulat A. Bakirov.** ORCID: 0000-0002-3297-1608

**Igor L. Davydkin.** ORCID: 0000-0003-0645-7645

**Ilya V. Elykomov.** ORCID: 0000-0002-0406-9828

## The efficacy and safety of eculizumab biosimilar in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Results of a phase III randomized open-label comparative clinical trial

Aleksandr D. Kulagin<sup>1</sup>, Bulat A. Bakirov<sup>2</sup>, Igor L. Davydkin<sup>3</sup>, Ilya V. Elykomov<sup>4</sup>, Tatiana S. Konstantinova<sup>5</sup>, Aleksandr V. Korobkin<sup>6</sup>, Marina V. Kosinova<sup>7</sup>, Vadim I. Mazurov<sup>8</sup>, Natalia V. Minaeva<sup>9</sup>, Andrei V. Proidakov<sup>10</sup>, Vadim V. Ptushkin<sup>11</sup>, Yuri V. Shatokhin<sup>12</sup>, Yulia N. Lin'kova<sup>13</sup>, Arina V. Zinkina-Orikhan<sup>13</sup>, Maria A. Morozova<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

<sup>3</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia;

<sup>4</sup>Barnaul Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia;

<sup>5</sup>Sverdlovsk Clinical Hospital №1, Ekaterinburg, Russia;

<sup>6</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia;

<sup>7</sup>Belyaev Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia;

<sup>8</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>9</sup>Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russia;

<sup>10</sup>Komi Republican Oncological Dispensary, Syktyvkar, Russia;

<sup>11</sup>Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>12</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>13</sup>BIOCAD, Saint Petersburg, Russia

### Abstract

**Aim.** To establish the equivalent efficacy and comparable safety profile of biosimilar Acveris and referent eculizumab product Soliris used for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).

**Materials and methods.** Were included in the phase III multicenter 28 PNH patients, open-label clinical trial. Participants were randomized (1:1) into 2 treatment groups: investigational product (Acveris,  $n=14$ ) and referent product (Soliris,  $n=14$ ). Patients received eculizumab as the intravenous infusion 600 mg once a week during the first 4 weeks, 900 mg at week 5 and then 900 mg every 14 days ( $\pm 2$  days) up to week 27 of the study. The efficacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and immunogenicity of the compared products were analyzed after the end of 27 weeks of the study. The primary efficacy endpoint was the area under the curve "LDH concentration–time" ( $AUC_{LDH}$ ) throughout the study period weeks 5–27.

**Results.** The difference between the mean  $AUC_{LDH}$  values between the Acveris and Soliris groups was 5380.0 [-38 773.87; 49 533.87] U/lxdays. The 95% CI limits for the difference in mean  $AUC_{LDH}$  values between the groups fit the preset 95% CI [-146 500.9–146 500.9] U/lxdays and establish the equivalent efficacy of the biosimilar and referent product according to the primary efficacy endpoint. The safety profile of both Acveris and Soliris was expected and comparable according to the proportion of patients with adverse events. The formation of binding antibodies to eculizumab was not detected in both the groups.

**Conclusion.** The study established the equivalent efficacy of biosimilar product Acveris and referent eculizumab product with the evidence of effective suppression of intravascular hemolysis in PNH patients along with a comparable favorable safety profile.

**Keywords:** eculizumab, biosimilar, complement system, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, hemolysis

**For citation:** Kulagin AD, Bakirov BA, Davydkin IL, Elykomov IV, Konstantinova TS, Korobkin AV, Kosinova MV, Mazurov VI, Minaeva NV, Proidakov AV, Ptushkin VV, Shatokhin YuV, Lin'kova YuN, Zinkina-Orikhan AV, Morozova MA. The efficacy and safety of eculizumab biosimilar in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Results of a phase III randomized open-label comparative clinical trial. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(11):1340–1348. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201226

### Информация об авторах / Information about the authors

**Константинова Татьяна Семеновна** – канд. мед. наук, зав. отд.-нием ГАУЗ СО СОКБ №1. ORCID: 0000-0003-4687-0784

**Tatiana S. Konstantinova.** ORCID: 0000-0003-4687-0784

**Коробкин Александр Владимирович** – канд. мед. наук, зав. гематологическим отд.-нием ГБУЗ ЧОКБ, гл. гематолог Минздрава Челябинской области. ORCID: 0000-0003-4922-3742

**Aleksandr V. Korobkin.** ORCID: 0000-0003-4922-3742

**Косинова Марина Владимировна** – зав. отд.-нием гематологии ГАУЗ КОКБ. ORCID: 0000-0001-9181-6184

**Marina V. Kosinova.** ORCID: 0000-0001-9181-6184

**Мазуров Вадим Иванович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф., гл. науч. консультант ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-0797-2051

**Vadim I. Mazurov.** ORCID: 0000-0002-0797-2051

**Минаева Наталья Викторовна** – канд. мед. наук, зам. дир. по лечебной работе ФГБУН КНИИГиП. ORCID: 0000-0002-8479-3217

**Natalia V. Minaeva.** ORCID: 0000-0002-8479-3217

**Пройдаков Андрей Викторович** – зав. гематологическим отд.-нием ГУ КРОД. ORCID: 0000-0002-5013-6614

**Andrei V. Proidakov.** ORCID: 0000-0002-5013-6614

**Птушкин Вадим Вадимович** – д-р мед. наук, зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0002-9368-6050

**Vadim V. Ptushkin.** ORCID: 0000-0002-9368-6050

**Шатохин Юрий Васильевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. гематологии и трансфузиологии фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, зав. гематологическим отд.-нием ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0003-2246-2858

**Yuri V. Shatokhin.** ORCID: 0000-0003-2246-2858

**Линькова Юлия Николаевна** – канд. мед. наук, дир. департамента клинической разработки ЗАО «БИОКАД». ORCID: 0000-0002-5463-1022

**Yulia N. Lin'kova.** ORCID: 0000-0002-5463-1022

## Введение

Система комплемента – филогенетически древняя составляющая врожденного иммунитета, представленная комплексом растворимых и мембранных белков. Ее активация запускает каскад ферментативных реакций, результатом которых являются образование мембраноатакующего комплекса (МАК), опсонизация патогенов, модуляция воспалительных реакций. В зависимости от триггерного фактора реализуются классический, альтернативный и лектиновый пути активации комплемента, общим этапом для которых является расщепление компонента C5 на C5a и C5b с последующим терминальным этапом формирования МАК. В норме контроль и предотвращение патологической активации системы комплемента осуществляют регулирующие мембранные и растворимые молекулы путем расщепления C3b до неактивного состояния, диссоциации C3 и C5 конвертазы или предотвращения сборки МАК.

Поскольку нарушение баланса факторов активации и подавления системы комплемента лежит в основе патогенеза ряда редких жизнеугрожающих заболеваний, ингибирование различных звеньев каскадной реакции патологической активации системы комплемента служит привлекательной терапевтической мишенью [1]. В настоящее время Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency – EMA) одобрены 2 препарата моноклональных антител (МАТ), блокирующие активацию системы комплемента на этапе расщепления компонента C5 на C5a и C5b, – экулизумаб и равулизумаб [2, 3]. Экулизумаб одобрен для терапии пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ), атипичного гемолитико-уремического синдрома, генерализованной миастении гравис и оптиконевромиелитассоциированных расстройств [2, 4]. Равулизумаб применяется для лечения взрослых пациентов с ПНГ [3, 5, 6].

ЗАО «БИОКАД» разработал биоаналогичный препарат экулизумаба Ацверис. На протяжении программы разработки препарата Ацверис реализован пошаговый подход к его изучению.

На первом этапе в ходе доклинических исследований установили эквивалентность физико-химических и биологических свойств биоаналога и референтного препарата экулизумаба. Оценка сопоставимости структурных характеристик препаратов предусматривала обширный сравнительный анализ первичной и вторичной структур, структур более высокого порядка, посттрансляционных модификаций и профиля заряженных форм. Показано, что препараты обладают сопоставимыми показателями активности при оценке в системах *in vitro* и *in vivo*.

Результаты двойного слепого рандомизированного клинического исследования (КИ) I фазы с участием 78 здоровых добровольцев позволили установить эквивалентность фармакокинетики (ФК) биоаналогичного и референтного препаратов экулизумаба после их однократного внутривенного введения, продемонстрировали отсутствие значимых различий фармакодинамических (ФД) свойств, профиля безопасности и иммуногенности исследуемого препарата и препарата сравнения (ClinicalTrials.gov; NCT04027803).

Следующим этапом разработки биоаналога препарата МАТ должно являться проведение КИ III фазы в чув-

ствительной популяции пациентов [7]. Иницировано КИ III фазы №BCD-148-2/NOCTURN, целью которого являлось доказательство эквивалентности и сопоставимого профиля безопасности биоаналогичного препарата Ацверис и референтного препарата экулизумаба Солирис при их применении для лечения ПНГ.

## Материалы и методы

№BCD-148-2/NOCTURN – многоцентровое открытое КИ III фазы, проведенное в 12 исследовательских центрах в России в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и надлежащей клинической практики. Исследование одобрено Минздравом России и этическими комитетами каждого из участвующих центров. Исследование зарегистрировано в базе Национальных институтов здравоохранения США (ClinicalTrials.gov; NCT04060264).

В исследование включили мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет с документально подтвержденным диагнозом ПНГ, имевших одно или несколько из следующих клинических проявлений заболевания: гемоглобинурия, тромбозы, трансфузионная зависимость, анемия, острое или хроническое поражение почек, легочная гипертензия, признаки дистонии гладкой мускулатуры – и не получавшие экулизумаб и/или другие препараты МАТ к C5-компоненту комплемента в течение 3 мес до подписания информированного согласия (ИС). Основными лабораторными критериями включения в исследование на скрининге являлись: размер клона ПНГ гранулоцитов  $\geq 10\%$ , уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), превышающий верхнюю границу нормы (ВГН) в 1,5 раза и более, уровень тромбоцитов  $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$  и абсолютное количество нейтрофилов  $\geq 0,75 \times 10^9/\text{л}$ . Тестирование клона ПНГ методом высокочувствительной проточной цитометрии проводилось в центральной лаборатории согласно ранее валидированному стандартному протоколу [8]. В исследовании не могли принимать участие лица, перенесшие в прошлом менингококковую инфекцию, трансплантацию костного мозга, а также имеющие признаки острых инфекционных и неинфекционных заболеваний в течение 4 нед до подписания ИС и/или в течение скрининга.

До начала любых процедур пациентам предоставили полную информацию, необходимую для принятия осознанного и взвешенного решения об участии в данном КИ. После подписания ИС больные включались в скрининг, в рамках которого помимо обследования, направленного на подтверждение соответствия субъекта критериям отбора в исследование, участникам проводилась вакцинация против менингококковой инфекции с применением тетравалентной вакцины.

С целью обеспечения равноценности групп пациентов, прошедших предусмотренные процедуры скрининга и соответствовавших критериям отбора в исследование, стратифицировали по следующим факторам: наличие/отсутствие потребности в гемотрансфузиях в течение 12 мес до подписания ИС, наличие/отсутствие манифестных тромбозов в анамнезе и абсолютное количество нейтрофилов на скрининге ( $0,75\text{--}1,5 \times 10^9/\text{л}$  или  $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ ). Далее провели центральную рандомизацию участников в соотношении

## Информация об авторах / Information about the authors

**Зинкина-Орихан Арина Валерьевна** – рук. отд. клинической разработки «Аутоиммунные и орфанные заболевания» ЗАО «БИОКАД». ORCID: 0000-0002-8499-2232

**Морозова Мария Андреевна** – канд. мед. наук, мед. эксперт ЗАО «БИОКАД». ORCID: 0000-0001-7755-7526

**Arina V. Zinkina-Orikhan.** ORCID: 0000-0002-8499-2232

**Maria A. Morozova.** ORCID: 0000-0001-7755-7526

1:1 в группы терапии исследуемым препаратом (группа Ацверис) и референтным препаратом экулизумаба (группа Солирис).

В течение основного периода исследования пациенты получали экулизумаб без заслепления в составе исследуемого препарата или препарата сравнения в виде внутривенной инфузии в дозе 600 мг 1 раз в неделю в течение первых 4 нед, далее 900 мг на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг препарата каждые 14 дней ( $\pm 2$  дня) до 27-й недели исследования включительно. В рамках периода последующего лечения и наблюдения начиная с 28-й недели исследования участники обеих групп получали препарат Ацверис в дозе 900 мг 1 раз в 2 нед. Таким образом, в рамках данного КИ режим дозирования и путь введения экулизумаба соответствовали таковым для оригинального препарата Солирис для лечения пациентов с ПНГ [9]. Общая продолжительность терапии экулизумабом в рамках КИ №BCD-148-2/NOCTURN составила 12 мес.

### Анализ эффективности

Первичной конечной точкой для оценки эффективности являлась площадь под кривой «концентрация лактатдегидрогеназы–время» ( $AUC_{LDH}$ ) в течение периода 5–27-я неделя, поскольку одним из показателей эффективности применения терапии экулизумабом является оценка уровня ЛДГ в сыворотке крови. Необходимо отметить, что с клинической точки зрения именно по изменению уровня ЛДГ в сыворотке крови можно говорить об интенсивности внутрисосудистого гемолиза у пациентов с ПНГ. На протяжении основного периода исследования (27 нед терапии) определяли долю больных с тромботическими осложнениями, долю участников, которым потребовалось проведение гемотрансфузий, частоту эпизодов «прорывного» гемолиза, установленного на основании стандартных критериев [4], динамику уровня ЛДГ и изменение размера клона ПНГ. На протяжении периода 5–27-я неделя оценивали средний уровень гемоглобина у пациентов и долю участников со стабильным уровнем гемоглобина. Оценка качества жизни пациентов проведена на основании анализа изменения среднего балла по шкале функциональной оценки терапии хронических заболеваний по показателю слабости FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue).

### Оценка фармакокинетики и фармакодинамики

У больных производился забор образцов крови для определения концентрации свободного и связанного экулизумаба, гемолитической активности комплемента сыворотки  $CH_{50}$  (за единицу гемолитической активности комплемента принята величина, обратная тому разведению сыворотки, при котором разрушаются 50% эритроцитов) и концентрации C5-компонента комплемента до первой инфузии экулизумаба и на 2, 5, 7, 9, 11, 13 и 27-й неделе до очередной инфузии экулизумаба (на 7, 9 и 11-й неделе также и через 5 мин после завершения инфузии).

Определение концентрации экулизумаба и C5-компонента комплемента в сыворотке крови пациентов проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Гемолитическая активность комплемента в сыворотке крови определялась с использованием сенсibilизированных бараньих эритроцитов и сыворотки кролика, иммунизированного бараньими эритроцитами (гемолитическая сыворотка). Общая концентрация экулизумаба в крови пациента определялась как сумма свободного и связанного экулизумаба. На основании полученных

данных рассчитали стандартные ФК и ФД-параметры исследуемого препарата и препарата сравнения.

### Оценка безопасности и иммуногенности

Для регистрации и учета нежелательных явлений (НЯ) использовали классификацию СТСАЕ (версия 5.0) [10]. Классификация НЯ по предпочтительным терминам и в соответствии с поражением органов и систем органов проводилась с применением группировочных названий, указанных в медицинском словаре терминов для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA). Конечными точками для оценки безопасности являлись: доля пациентов, у которых зарегистрировали связанные с терапией НЯ и серьезные НЯ (СНЯ), в том числе НЯ и СНЯ 3–4-й степени тяжести, и доля больных, прекративших участие в исследовании в связи с развитием связанных с терапией НЯ.

Для анализа иммуногенности в рамках основного периода исследования образцы крови забирали у пациентов до первой инфузии экулизумаба, на 11 и 27-й неделе. Наличие титр связывающих антител (САТ) к экулизумабу определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. При обнаружении САТ предполагалось проведение анализа для обнаружения нейтрализующих антител (НАТ) к экулизумабу. Конечной точкой для оценки иммуногенности служила доля пациентов с выявленными САТ и НАТ к экулизумабу.

Для расчета размера выборки использовали данные КИ препарата Солирис TRIUMPH, а именно показатель  $AUC_{LDH}$  [11]. Размер выборки определен исходя из порога ошибки первого рода 5% ( $\alpha=0,05$ ), ошибки второго рода 20% ( $\beta=0,2$ ) и мощности теста 80%. Рассчитанное число пациентов составило 11 человек в каждой из групп. Учитывая возможность досрочного выбывания субъектов из исследования, в каждую группу рандомизировали по 14 участников.

### Статистические методы

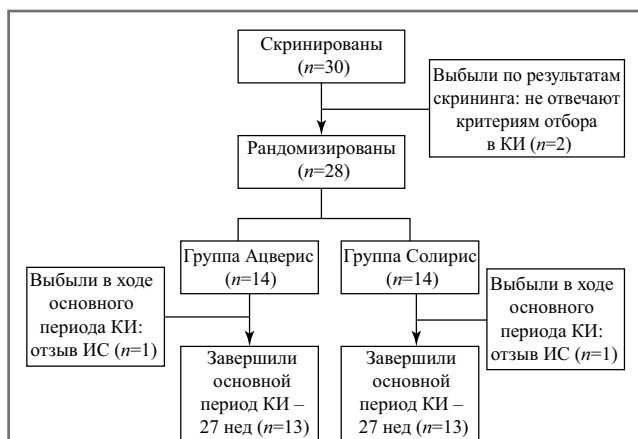
В основе исследования лежала гипотеза эквивалентности биоаналогичного и референтного препаратов экулизумаба по первичной конечной точке эффективности. Гипотеза эквивалентности считалась доказанной в случае, если границы 95% доверительного интервала (ДИ) для разницы средних значений  $AUC_{LDH}$  между группами Ацверис и Солирис находятся в рамках интервала  $[-146\ 500,9; 146\ 500,9]$  Ед/л $\times$ дней.

В ходе анализа количественных данных использовали критерии Манна–Уитни, Вилкоксона, Краскела–Уоллиса, Фридмана. Обработка категориальных данных производилась с применением точного теста Фишера и критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для описания категориальных данных использовали проценты или доли. Для множественных сравнений применялась поправка Беньямини–Йекутили [12].

Статистические тесты проведены для двусторонней гипотезы, уровень статистической значимости принят равным 0,05.

По окончании основного периода исследования анализ эффективности выполнили в популяции рег-protocol, включившей всех пациентов, прошедших запланированный курс лечения и завершивших исследование в соответствии с протоколом. Если данные визита на 27-й неделе отсутствовали, то учитывались доступные данные последнего выполненного пациентом визита (last-observation-carried-forward method), осуществленного на 17-й неделе и позже.

В анализ ФК и ФД включили всех больных, получивших хотя бы одно введение экулизумаба, у которых име-



**Рис. 1. Распределение пациентов по группам исследования.**  
**Fig. 1. Distribution of patients by study groups.**

лись пригодные для анализа образцы, взятые до первой инфузии и как минимум на одном из последующих визитов.

В популяцию для оценки безопасности вошли все участники, получившие по крайней мере одну дозу экулизумаба. Иммуногенность также оценивалась у пациентов, получивших не меньше одной дозы исследуемого препарата/препарата сравнения при наличии пригодных для анализа образцов, взятых до первого введения препаратов и как минимум на одном из последующих визитов.

В данной статье представлены результаты анализа эффективности, безопасности, иммуногенности ФК и ФД за основной период исследования – 27 нед терапии.

## Результаты

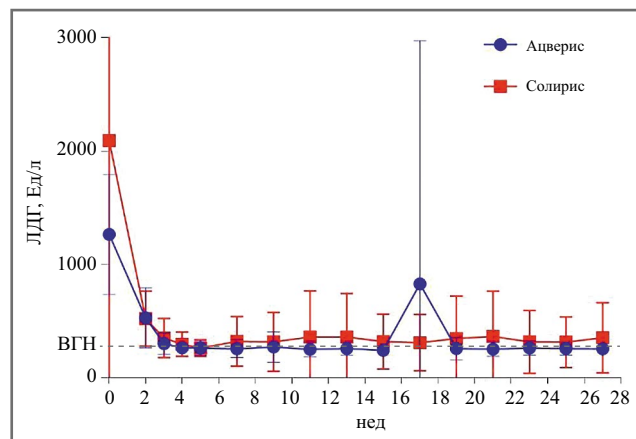
Основной этап исследования продолжался с 04.04.2019 (дата стартового визита в первом центре) по 27.04.2020 (дата завершения основного периода исследования последним участником). В исследование рандомизировали 28 взрослых пациентов с ПНГ: 14 получали исследуемый препарат Ацверис и 14 – референтный препарат экулизумаба Солирис. Из исследования выбыли 2 участника до окончания основного периода по причине отзыва ИС (рис. 1).

В течение анализируемого периода исследования значимых отклонений от протокола не зарегистрировано.

## Исходные характеристики

Группы Ацверис и Солирис сопоставимы по основным демографическим характеристикам (возраст, пол, расовый состав) и антропометрическим параметрам (рост, масса тела, индекс массы тела); табл. 1. В целом группы не различались по спектру имевшихся у участников сопутствующих заболеваний, за исключением артериальной гипертензии, наблюдавшейся у 35,7% пациентов в группе Солирис и не зарегистрированной у пациентов в группе Ацверис.

По данным лабораторных тестов, выполненных на скрининге после проведения вакцинации, результаты которых принимались за исходные значения при оценке динамики гематологических и биохимических показателей, медиана уровня тромбоцитов была ниже в группе Солирис, чем в группе Ацверис ( $p=0,0094$ ). По прочим оцененным показателям клинического и биохимического анализов крови различий между группами не наблюдалось. Также не выявили отличий между группами по количеству ПНГ эри-



**Рис. 2. Динамика средних значений уровня ЛДГ (Ед/л) на протяжении основного периода исследования.**

**Примечание.** ВГН для женщин – 247 Ед/л, для мужчин – 248 Ед/л. Здесь и далее на рис. 3–5 представлены среднее и СО.

**Fig. 2. Dynamics of the average values of the level of lactate dehydrogenase in the main period of the study.**

троцитов, в том числе 1 и 3-го типа, а также по количеству GPI-дефицитных гранулоцитов и моноцитов.

## Число пациентов, включенных в анализ

В ходе анализируемого периода из исследования выбыли 2 пациента, осуществившие последние визиты на 17 и 27-й неделе. В оценку эффективности вошли данные всех рандомизированных субъектов ( $n=28$ ).

В анализ ФК, ФД, безопасности и иммуногенности включили данные всех 28 участников. У 1 пациента первый образец крови для исследования ФК ошибочно был забран после начала введения препарата, при расчете параметров ФК данные этого больного в указанной точке забора крови не учитывались.

## Оценка первичной конечной точки эффективности

Между группами Ацверис и Солирис отсутствовали статистически значимые различия по показателю  $AUC_{LDH}$  на протяжении периода 5–27-я неделя. Разница средних значений  $AUC_{LDH}$  между группами Ацверис и Солирис составила 5380,0 [-38 773,87; 49 533,87] Ед/л×дней. Таким образом, границы 95% ДИ для разницы средних значений  $AUC_{LDH}$  между группами Ацверис и Солирис находились в пределах предустановленного 95% ДИ [-146 500,9–146 500,9] Ед/л×дней, что доказывает эквивалентность эффективности препаратов Ацверис и Солирис по первичной конечной точке эффективности.

## Дополнительные параметры эффективности

В течение 27 нед терапии ни у одного из пациентов, получавших экулизумаб в составе исследуемого препарата Ацверис и референтного препарата Солирис, не регистрировали тромботических осложнений. В обеих группах средний уровень гемоглобина на каждом из визитов находился ниже референтных значений ( $p>0,05$ ). Доля участников, которым потребовалось проведение трансфузий эритроцитарных компонентов крови, в группах не различалась ( $p=0,5956$ ).

В рамках данного исследования у пациентов с исходным уровнем гемоглобина  $\geq 90$  г/л считался стабильным

**Таблица 1. Демографические и другие исходные характеристики пациентов (n=28)****Table 1. Demographic and other baseline characteristics of patients (n=28)**

Параметр	Ацверис (n=14)	Солирис (n=14)
Пол, абс. (%)		
Мужчины	7 (50,0)	8 (57,1)
Женщины	7 (50,0)	6 (42,9)
Европеоидная раса, n (%)	14 (100)	14 (100)
Возраст, лет, медиана [Н. квартиль; В. квартиль]	35,5 [30,0; 42;0]	38,0 [34,0; 48,0]
Апластическая анемия, абс. (%)	5 (35,7)	7 (50,0)
Гемоглобин, г/л, медиана [Н. квартиль; В. квартиль]	90,0 [83,0; 109,0]	93,5 [82,0; 109,0]
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> клеток/л, медиана [Н. квартиль; В. квартиль]	196,0 [143,0; 225,0]	122,5 [93,0; 148,0]
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> клеток/л, медиана [Н. квартиль; В. квартиль]	2,7 [1,9; 3,2]	2,4 [1,6; 4,6]
Ретикулоциты, 10 <sup>9</sup> клеток/л, медиана [Н. квартиль; В. квартиль]	164,3 [119,7; 207,1]	139,1 [121,2; 163,3]
GPI-дефицитные гранулоциты, %, медиана [Н. квартиль; В. квартиль]	94,18 [79,88; 98,83]	96,91 [92,04; 98,07]
ЛДГ, Ед/л*, медиана [Н. квартиль; В. квартиль]	1158,5 [844,0; 1568,0]	1505,0 [881,0; 2365,0]
ЛДГ, Ед/л*, среднее ± СО (мин–макс)	1265,7±530,91 (585–2554)	2092,6±2374,35 (476–9885)
Средний балл по шкале FACIT-Fatigue (1-я неделя), среднее ± СО	31,0±7,13	30,2±8,78

*Примечание.* СО – стандартное отклонение; \*референтные значения ЛДГ в центральной лаборатории: 0–247 Ед/л – для женщин, 0–248 Ед/л – для мужчин.

**Таблица 2. Оценка эффективности по основным вторичным конечным точкам****Table 2. Evaluation of effectiveness for primary secondary endpoints**

Параметр	Ацверис (n=14)	Солирис (n=14)	p
Пациенты, которым потребовалось проведение трансфузии(й) эритроцитарных компонентов крови, абс. (%)	3 (21,4)	1 (7,1)	0,59561
Пациенты со стабильным уровнем гемоглобина, абс. (%)	10 (71,4)	10 (71,4)	1,00001
<i>Гемоглобин, г/л, медиана [Н. квартиль; В. квартиль]</i>			
5-я неделя	94,5 [86,0; 103,0]	92,5 [79,0; 117,0]	0,62922
27-я неделя	102,0 [93,0; 112,0]	113,0 [95,0; 124,0]	0,41132
Пациенты, у которых зарегистрирован «прорывной» гемолиз, абс. (%)	1 (7,1)	1 (7,1)	1,00001
<i>Средний балл по шкале FACIT-Fatigue, среднее ± СО</i>			
11-я неделя	34,4±10,8	33,4±5,8	0,51942
27-я неделя	37,1±6,6	37,3±6,1	1,0000 <sup>2</sup>

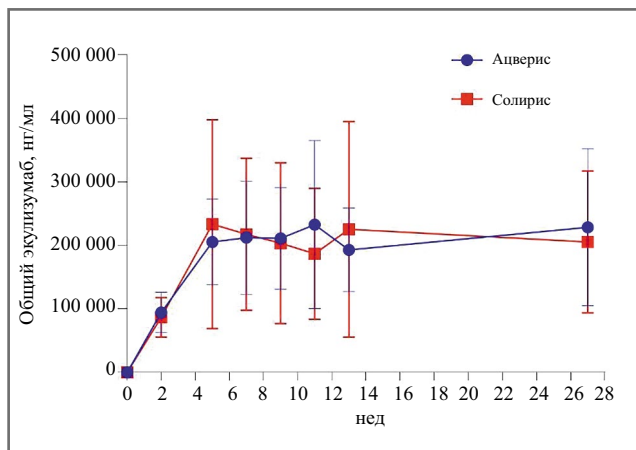
уровень гемоглобина  $\geq 90$  г/л, у лиц с исходным уровнем гемоглобина  $\leq 89$  г/л стабильным считался показатель  $\geq 70$  г/л, также учитывалась потребность больных в проведении гемотрансфузий в период поддерживающей терапии. Согласно описанным критериям более 70% (10/14) участников в каждой из групп имели стабильный уровень гемоглобина на протяжении периода 5–27-я неделя ( $p=1,0000$ ).

В ходе анализируемого периода «прорывной» внутрисосудистый гемолиз зарегистрировали у 2 пациентов – 7,1% (1/14) участников в каждой группе ( $p=1,0000$ ). У больного, получавшего препарат Ацверис, «прорывной» гемолиз 2-й степени тяжести, не связанный, по мнению исследователей, с терапией, развился за 2 дня до очередной инфузии экулизумаба, сопровождался выраженным повышением уровня ЛДГ и разрешился на фоне увеличения дозы экулизумаба до 1200 мг. У пациента, получавшего Солирис, развитие «прорывного» гемолиза послужило поводом для госпитализации, его расценили как СНЯ, связанное с терапией, интервал между инфузиями экулизумаба сократили до 12 дней, что

привело к улучшению состояния больного. В обоих случаях пациенты продолжили участие в исследовании.

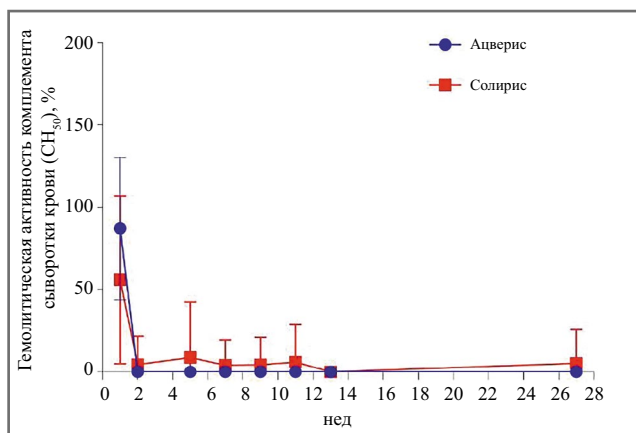
После первой инфузии экулизумаба в обеих группах наблюдалось закономерное стремительное снижение уровня ЛДГ в течение первых 2 нед терапии с последующей стабилизацией средних значений показателя на уровне референтных значений в обеих группах (рис. 2).

На протяжении анализируемого периода наблюдалось увеличение среднего балла по шкале FACIT-Fatigue на 3,4±7,0 и 3,2±9,0 балла на 11-й неделе и на 5,5±8,5 и 5,7±9,5 балла на 27-й неделе в группах Ацверис и Солирис соответственно, при этом различия между группами на визитах отсутствовали ( $p=0,6787$  и  $p=0,0590$  для сравнения между группами Ацверис и Солирис на 11 и 27-й неделе соответственно). Увеличение количества баллов по шкале свидетельствует об уменьшении выраженности слабости (усталости) у пациента. Результаты оценки эффективности по основным вторичным конечным точкам представлены в табл. 2.



**Рис. 3.** Динамика концентрации общего экулизумаба (свободного и связанного) на протяжении основного периода исследования.

*Fig. 3.* Dynamics of the concentration of total eculizumab during the main study period.



**Рис. 4.** Динамика гемолитической активности комплемента сыворотки крови ( $CH_{50}$ ) пациентов на протяжении основного периода исследования.

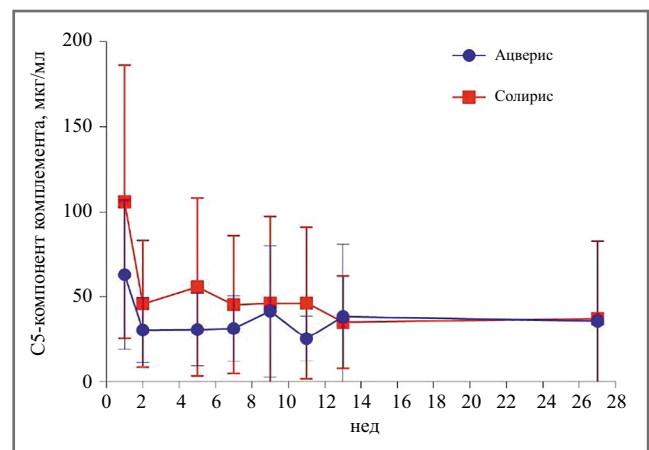
*Fig. 4.* Dynamics of hemolytic activity of blood serum complement ( $CH_{50}$ ) in patients during the main study period.

### Оценка фармакокинетики

Рассчитанные на основании концентраций общего, свободного и связанного экулизумаба в крови пациентов ФК-показатели не выявили различий между группами Ацверис и Солирис. На **рис. 3** представлена динамика концентрации общего экулизумаба на протяжении 27 нед исследования. В период равновесных концентраций (начиная с 7-й недели) показатель остаточной концентрации  $C_{trough}$  статистически значимо не различался в группах Ацверис и Солирис ни на одном из визитов ( $p > 0,05$ , критерий Манна–Уитни).

### Оценка фармакодинамики

В обеих группах имела место сопоставимая динамика гемолитической активности комплемента (**рис. 4**) и концентрации С5-компонента комплемента (**рис. 5**) в сыворотке крови пациентов. Сравнение рассчитанных ФД-параметров не выявило статистически значимых различий между группами Ацверис и Солирис. Начиная со 2-го визита медиана гемолитической активности комплемента сыворотки находилась ниже порога определения в обеих группах.



**Рис. 5.** Динамика уровня С5-компонента комплемента сыворотки крови пациентов на протяжении основного периода исследования.

*Fig. 5.* Dynamics of the level of C5-component of complement in blood serum of patients during the main period of the study.

### Оценка безопасности

В течение 27 нед анализируемого периода хотя бы одно связанное с терапией НЯ зарегистрировали у 14,3% (2/14) и 28,6% (4/14) пациентов в группах Ацверис и Солирис соответственно ( $p = 0,6483$ ), в том числе в каждой из групп установили по одному связанному с терапией НЯ 3–4-й степени тяжести, что составило 7,14% участников в каждой из групп ( $p = 1,0000$ ).

В ходе анализируемого периода зарегистрировано единственное СНЯ – «прорывной» гемолиз, описанное в данной статье. Ни одно НЯ не послужило причиной прекращения участия субъектов в исследовании. Один пациент, получавший препарат Ацверис, вынужденно пропустил плановую инфузию препарата по причине развития не имевшего связи с терапией НЯ острого бронхита.

На протяжении 27 нед анализируемого периода НЯ, связанные с терапией, расценили как ряд нарушений со стороны крови и лимфатической системы. Все связанные с терапией НЯ соответствовали 2–3-й степени тяжести. НЯ 3-й степени тяжести, связанные с терапией, по мнению исследователей, представлены единичными случаями лейкопении и нейтропении (по одному случаю в группах Ацверис и Солирис) и лимфопении у 1 пациента в группе Солирис. При этом в группе Ацверис лейкопению и нейтропению установили у 1 больного дважды с разной степенью тяжести (2 и 3-й).

Спектр зарегистрированных НЯ был ожидаемым для экулизумаба, за исключением одного случая абсолютного лимфоцитоза у участника в группе Ацверис, перенесшего спленэктомию, что наиболее вероятно являлось причиной данного отклонения (**табл. 3**).

Ни у одного из участников исследования не обнаружено формирования САТ к экулизумабу, в связи с чем анализ на наличие НАТ не проводился.

### Обсуждение

Программа клинической разработки препарата Ацверис соответствует современным российским и международным требованиям к разработке биоаналогов. В соответствии с требованиями ЕМА целью КИ III фазы №BCD-148-2/NOCTURN служило не доказательство эффективности или каких-либо

иных преимуществ биоподобного препарата по отношению к плацебо или стандартной терапии, а доказательство отсутствия различий в эффективности при сравнении с референтным препаратом [7].

Данное КИ проведено в популяции больных ПНГ, подробно охарактеризованной в крупных российских исследованиях [13, 14]. Поскольку в основе патогенеза данного заболевания лежит соматическая мутация, обуславливающая дефицит GPI-связанных ингибиторов комплемента (CD55 и CD59) на мембране эритроцитов, следствие этого – развитие комплементопосредованного внутрисосудистого гемолиза и его различных исходов (анемия, тромбозы, нефропатия, дистония гладкой мускулатуры и др.). Поэтому популяция пациентов с ПНГ является релевантной для изучения эффективности и безопасности препаратов, связывающих C5-компонент комплемента.

Клинически успех терапии ПНГ определяется снижением выраженности внутрисосудистого гемолиза, частоты тромботических осложнений и потребности в гемотрансфузиях. Объективным критерием эффективности применения экулизумаба служат снижение уровня ЛДГ до близких к референтным значениям и поддержание стабильного уровня гемоглобина. Анализ результатов основного периода КИ №BCD-148-2/NOCTURN продемонстрировал отсутствие различий эффективности биоаналогичного препарата Ацверис и референтного препарата экулизумаба Солирис при терапии ПНГ по всем оцененным клиническим и лабораторным показателям.

Между группами Ацверис и Солирис отсутствовали статистически значимые различия по показателю АUC<sub>ЛДГ</sub> в период поддерживающей терапии экулизумабом (5–27-я неделя), выбранному в качестве первичной конечной точки эффективности. Полученные данные позволили доказать эквивалентность эффективности биоаналогичного препарата Ацверис и референтного препарата экулизумаба Солирис.

В обеих группах на фоне терапии наблюдалось быстрое снижение уровня ЛДГ, медиана показателя была близка к референтным значениям через 2 нед после первой инфузии экулизумаба и далее на протяжении всего анализируемого периода, что свидетельствует о стабильном подавлении внутрисосудистого гемолиза как в группе Ацверис, так и в группе Солирис. На протяжении 27 нед ни у одного из пациентов не зарегистрировали тромботических осложнений. В обеих группах абсолютному большинству участников не требовалось проведение гемотрансфузий. Уровень гемоглобина оставался стабильным на протяжении оцениваемого периода у более чем 70% больных в сравниваемых группах.

Тенденция к увеличению среднего балла по шкале FACIT-Fatigue на протяжении анализируемого периода, наблюдавшаяся в обеих группах, отражает уменьшение выраженности слабости, являющееся следствием снижения выраженности анемии у пациентов с ПНГ.

В рамках настоящего исследования проведено сравнение ФК- и ФД-параметров препаратов Ацверис и референтного препарата экулизумаба в чувствительной популяции больных ПНГ. Концентрации экулизумаба после введения исследуемого препарата и препарата сравнения менялись аналогичным образом. В обеих группах гемолитическая активность комплемента сыворотки крови была ниже порога определения начиная со 2-й недели терапии. Концентрация C5-компонента системы комплемента имела сопоставимую динамику в 2 группах без статистически значимых различий. Отсутствие значимых различий ФК- и ФД-параметров исследуемого биоаналога и препарата Солирис транслировалось в идентичную частоту (7,1%) «прорывного» внутрисо-

**Таблица 3. Доля пациентов, у которых в течение 27 нед основного периода исследования зарегистрировали связанные с терапией НЯ**

**Table 3. Proportion of patients who reported treatment-related adverse events within 27 weeks of the main study period**

Отклонение	Ацверис (n=14), абс. (%)	Солирис (n=14), абс. (%)
<b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b>		
<i>Лимфопения</i>		
2-я степень	1 (7,14)	1 (7,14)
3-я степень	0	1 (7,14)
<i>Лейкопения</i>		
2-я степень	1 (7,14)	0
3-я степень	1 (7,14)	1 (7,14)
<i>Нейтропения</i>		
2-я степень	1 (7,14)	0
3-я степень	1 (7,14)	1 (7,14)
<i>Гемолиз</i>		
2-я степень	0	1 (7,14)
<i>Лимфоцитоз</i>		
2-я степень	1 (7,14)	0
<i>Тромбоцитопения</i>		
2-я степень	0	1 (7,14)
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>		
<i>Головная боль</i>		
2-я степень	1 (7,14)	1 (7,14)
<i>Инфекции и инвазии</i>		
<i>Инфекция верхних дыхательных путей</i>		
2-я степень	0	1 (7,14)

судистого гемолиза в сравниваемых группах. В российской популяции больных ПНГ, длительно получающих экулизумаб в рутинной практике, эпизоды «прорывного» внутрисосудистого гемолиза документированы в 20% случаев, в том числе фармакокинетический вариант – в 11% [15]. Этот клинический феномен хорошо согласуется с редкими индивидуальными различиями остаточной активности комплемента, регистрируемыми при оценке кинетических параметров активации комплемента [16].

Частота и спектр зарегистрированных НЯ не имели статистически значимых различий между группами Ацверис и Солирис. Показаны отсутствие формирования САТ, хорошая переносимость и ожидаемый профиль безопасности исследуемого препарата, соответствующие данным по безопасности препарата Солирис.

Таким образом, цель исследования достигнута, подтверждена гипотеза об эквивалентной эффективности исследуемого препарата и препарата сравнения, а также получены данные, свидетельствующие о сопоставимости показателей ФК, ФД и профилей безопасности биоаналогичного и референтного препаратов.

Как известно, низкий риск предвзятой оценки результатов определяет качество КИ. Это достигается выбором дизайна, методов проведения исследования и



анализа полученных данных. Одним из ограничений КИ №BCD-148-2/NOCTURN может являться открытый дизайн. Однако риск субъективной оценки в данном случае минимизирован выбором в качестве первичной конечной точки эффективности объективного параметра, рассчитываемого на основании лабораторного показателя – уровня ЛДГ. Размер включенной популяции обоснован орфанным статусом заболевания и, согласно проведенным расчетам, является достаточным для подтверждения гипотезы исследования. Можно заключить, что полученные результаты обладают высокой степенью доказательности.

### Заключение

В рамках КИ №BCD-148-2/NOCTURN доказана эквивалентная эффективность и безопасность биоаналогичного препарата Адверис и референтного препарата экулизумаба Солирис при их применении для лечения ПНГ. Показано, что параметры ФК, ФД, безопасности и иммуногенности данных препаратов сопоставимы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Спонсор исследования ЗАО «БИОКАД» (ClinicalTrials.gov, NCT04060264).

Funded by BIOCAD (ClinicalTrials.gov, NCT04060264).

**Вклад авторов.** А.Д. Кулагин, Б.А. Бакиров, И.Л. Давыдкин, И.В. Елькомов, Т.С. Константинова, А.В. Коробкин, М.В. Косинова, В.И. Мазуров, Н.В. Минаева, А.В. Пройдаков, В.В. Птушкин, Ю.В. Шатохин участвовали в проведении клинических исследований, финансируемых ЗАО «БИОКАД»; Ю.Н. Линькова, А.В. Зинкина-Орихан, М.А. Морозова являются сотрудниками ЗАО «БИОКАД».

**Author contributions.** All authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

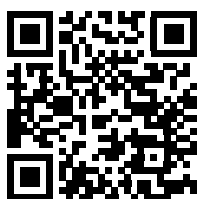
### Список сокращений

ДИ – доверительный интервал  
ИС – информированное согласие  
КИ – клиническое исследование  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
МАК – мембраноатакующий комплекс  
МАТ – моноклональное антитело  
НАТ – нейтрализующее антитело  
НЯ – нежелательное явление  
ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия

САТ – титр связывающее антитело  
СНЯ – серьезное нежелательное явление  
ФД – фармакодинамика  
ФК – фармакокинетика  
AUC<sub>лдг</sub> – площадь под кривой «концентрация лактатдегидрогеназы– время»  
FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) – шкала функциональной оценки терапии хронических заболеваний по показателю слабости

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zelek W, Taylor P, Morgan B. Development and characterization of novel anti-C5 monoclonal antibodies capable of inhibiting complement in multiple species. *Immunology*. 2019;157(4):283-95. DOI:10.1111/imm.13083
- European Medicines Agency: EMA/463342/2019 – Soliris: EPAR-Medicine overview, 2019. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris>. Accessed: 22.07.2021.
- European Medicines Agency: EMA/273381/2020 – Ultomiris: EPAR-Medicine overview, 2020. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ultomiris#product-information-section>. Accessed: 22.07.2021.
- Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Птушкин В.В., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии. *Онкогематология*. 2014;2:20-8 [Kulagin AD, Lisukov IA, Ptushkin VV, et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Onkogematologiya*. 2014;2:20-8 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2014-9-2-20-28
- Lee JW, de Fontbrune SF, Lee WLL, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530-9. DOI:10.1182/blood-2018-09-876136
- de Latour PR, Brodsky RA, Ortiz S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of ravulizumab and eculizumab on complement component 5 in adults with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: results of two phase 3 randomised, multicentre studies. *Br J Haematol*. 2020;191(3):476-85. DOI:10.1111/bjh.16711
- European Medicines Agency: EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-monoclonal-antibodies-non-clinical\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-monoclonal-antibodies-non-clinical_en.pdf). Accessed: 22.07.2021.
- Sipol AA, Babenko EV, Borisov VI, et al. An inter-laboratory comparison of PNH clone detection by high-sensitivity flow cytometry in a Russian cohort. *Hematology*. 2015;20(1):31-8. DOI:10.1179/1607845414Y.0000000162
- European Medicines Agency: 28/05/2020 Soliris – EMEA/H/C/000791 – II/0113. Soliris: EPAR – Product Information, 2020. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris>. Accessed: 22.07.2021.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.5.0. Available at: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_50](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50). Accessed: 22.07.2021.
- Food and drug administration. Center for drug evaluation and research: 125166 – Soliris. Medical review, 2007. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2007/125166s000\\_MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/125166s000_MedR.pdf). Accessed: 22.07.2021.
- Benjamini Y, Yekutieli D. The Control of the False Discovery Rate in Multiple Testing under Dependency. *Ann. Statist.* 2001;29(4):1165-88. DOI:10.1214/aos/1013699998
- Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В., и др. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии: анализ 150 наблюдений. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(3):333-41 [Kulagin AD, Klimova OU, Dobronravov AV, et al. Clinical manifestation and diagnostic errors of classical paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: analysis of 150 observations. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2017;10(3):333-41 (in Russian)]. DOI:10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-341
- Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В., и др. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей и взрослых: сравнительный клинический профиль и долгосрочный прогноз. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018;17(3):11-21 [Kulagin AD, Klimova OU, Dobronravov AV, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children and adults: a comparative clinical profile and long-term prognosis. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2018;17(3):11-21 (in Russian)]. DOI:10.24287/1726-1708-2018-17-3-11-21
- Kulagin A, Klimova O, Rudakova T, et al. Benefits and limitations of long-term eculizumab treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Real-world data from large cohort study in Russia. *Blood*. 2018;132(Suppl. 1):2589. DOI:10.1182/blood-2018-99-120139
- Тарасова Ю.В., Климова О.У., Андреева Л.А., и др. Кинетические параметры активации комплемента у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией при лечении экулизумабом. *Гематология и трансфузиология*. 2020;65(2):126-37 [Tarasova YuV, Klimova OU, Andreeva LA, et al. Kinetic parameters of complement activation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during eculizumab therapy. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2020;65(2):126-37 (in Russian)]. DOI:10.35754/0234-5730-2020-65-2-126-137



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.07.2021