

Эффективность и безопасность биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы

Е.Л.Амелина¹, С.А.Красовский¹, Д.И.Абдулганиева², И.К.Ашерова³, И.Е.Зильбер⁴, С.В.Тришина⁵, Л.С.Козырева⁶, Л.М.Куделя^{7,8}, О.В.Магницкая⁹, Н.Д.Пономарева¹⁰, Н.П.Ревель-Муроз¹¹, Е.М.Реуцкая¹², Т.А.Степаненко¹³, Т.Г.Фадеева¹⁴, Г.Н.Сеитова¹⁵, О.П.Уханова¹⁶

- 1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, 49;
- 3 – Государственное учреждение здравоохранения Ярославской области «Детская клиническая больница № 1»: 150003, Ярославль, проспект Ленина, 12 / 76;
- 4 – Государственное автономное учреждение здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 2»: 150010, Ярославль, ул. Попова, 24;
- 5 – Медицинская академия имени С.И.Георгиевского – структурное подразделение Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 295051, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5 / 7;
- 6 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница им. Г.Г.Куватова»: 450005, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Достоевского, 132;
- 7 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»: 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130;
- 8 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52;
- 9 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1;
- 10 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1»: 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185;
- 11 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница»: 454076, Челябинск, ул. Воровского, 70;
- 12 – Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»: 656024, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1;
- 13 – Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»: 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5;
- 14 – Государственное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница»: 410053, Саратов, мкр Смирновское ущелье, здание 1, стр. 1;
- 15 – Научно-исследовательский институт медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»: 634050, Томск, Набережная реки Ушайки, 10;
- 16 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310

Информация об авторах

Амелина Елена Львовна – к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Абдулганиева Диана Ильдаровна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный терапевт Министерства здравоохранения Республики Татарстан; тел.: (843) 237-34-83; e-mail: diana_s@mail.ru

Ашерова Ирина Карловна – д. м. н., заведующая отделением пульмонологии Государственного учреждения здравоохранения Ярославской области «Детская клиническая больница № 1»; тел.: (4852) 25-24-43; e-mail: irina_asherova@mail.ru

Зильбер Илья Ефимович – заведующий отделением пульмонологии Государственного автономного учреждения здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 2»; тел.: (4852) 46-50-92; e-mail: ilzilber@yandex.ru

Тришина Светлана Васильевна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики педиатрии Медицинской академии имени С.И.Георгиевского – структурного подразделения Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (978) 752-89-11; e-mail: s_tresha@mail.ru

Козырева Лилия Сергеевна – к. м. н., врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница им. Г.Г.Куватова»; тел.: (347) 272-23-85; e-mail: liliko.65@mail.ru

Куделя Любовь Михайловна – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней им. академика Л.Д.Сидоровой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель Областного пульмонологического центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru

Магницкая Ольга Валерьевна — д. м. н., доцент, профессор курса клинической фармакологии Факультета усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (905) 397-31-62; e-mail: magol73@ya.ru
Пономарева Наталья Дмитриевна — к. м. н., заведующая отделением аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1»; тел.: (922) 224-16-01; e-mail: n.d.ponomareva@okb1.ru
Ревель-Муроз Наталья Петровна — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница»; тел.: (351) 749-39-13; e-mail: natrem@mail.ru
Реуцкая Елена Михайловна — к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (3852) 68-98-12; e-mail: emreuckaya@yandex.ru
Степаненко Татьяна Александровна — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением № 2 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»; тел.: (812) 338-94-86; e-mail: stepanenko-ta@mail.ru
Фадеева Татьяна Геннадьевна — врач-пульмонолог Государственного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница»; тел.: (8452) 49-14-58; e-mail: t.tatyanka.fadeeva.87@mail.ru
Сейтова Гульнара Наримановна — к. м. н., врач-генетик, главный врач Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (3822) 53-56-83; e-mail: gulnara.seitova@medgenetics.ru
Уханова Ольга Петровна — д. м. н., профессор кафедры иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный аллерголог-иммунолог Северо-Кавказского федерального округа; тел.: (928) 818-91-76; e-mail: uhanova_1976@mail.ru

Резюме

В статье рассматриваются результаты сравнительного клинического исследования III фазы по изучению фармакокинетики, эффективности и безопасности биоаналогичного препарата Тигераза® (дорназа альфа) (АО «Генериум», Россия) и референтного препарата Пульмозим® (Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) с целью установления их сопоставимости для симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом (МВ). **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты ($n = 100$) в возрасте 18 лет и старше с подтвержденным диагнозом МВ, которые методом стратифицированной рандомизации были распределены на 2 группы в соотношении 1 : 1 по исходному уровню объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) 40–60 или > 60–100 %_{дож}. Указанные препараты применялись в дозе 2,5 мг ежедневно 1 раз в сутки в виде ингаляций с помощью джет-небулайзера-компрессора в течение 24 нед. **Результаты.** По результатам анализа данных первичной конечной точки эффективности, изменения ОФВ₁ показано, что у пациентов обеих групп лечения в популяции полного набора данных для анализа (включая данные всех рандомизированных пациентов) (*Full analyses set* — FAS) и популяции в соответствии с протоколом (все рандомизированные пациенты, завершившие исследование без нарушений протокола) (*Per protocol* — PP) наблюдались схожие изменения показателей ОФВ₁. Среднее значение изменения показателей ОФВ₁ через 24 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем в FAS-популяции составило $-1,3 \pm 9,8$ % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — (–4,1; 1,6)) в 1-й группе (Тигераза®) и $-1,9 \pm 10,0$ % (95%-ный ДИ — (–4,7; 1,0)) — во 2-й (Пульмозим®). Точечная оценка для межгрупповой разности изменения ОФВ₁ (1-я — 2-я группы) составила 0,6 %. Рассчитанный 95%-ный ДИ для разности изменения ОФВ₁ в FAS-популяции составил –3,3; 4,6 %. В обеих изучаемых популяциях межгрупповая разность по изменению ОФВ₁ не превышала 6 %. При длительной терапии пациентов с МВ статистически значимых отличий по показателям эффективности (изменение ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких; число обострений хронического бронхолегочного процесса и число дней до его развития; изменение массы тела; качество жизни пациентов) между указанными препаратами в обеих изучаемых популяциях (FAS и PP) не выявлено. По результатам анализа безопасности продемонстрирована сопоставимость исследуемого и референтного препаратов по частоте развития нежелательных явлений. Частота выявления антител к препарату дорназа альфа в ходе исследования в группах лечения была сходной; образование антител не приводило к снижению эффективности и безопасности терапии. **Заключение.** На основании результатов проведенного клинического исследования доказано, что препарат Тигераза® (АО «Генериум», Россия) является биологическим аналогом препарата Пульмозим® (Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария).

Ключевые слова: муковисцидоз, дорназа альфа, биоаналогичное (биоподобное) лекарственное средство.

Для цитирования: Амелина Е.Л., Красовский С.А., Абдулганиева Д.И., Ашерова И.К., Зильбер И.Е., Тришина С.В., Козырева Л.С., Куделя Л.М., Магницкая О.В., Пономарева Н.Д., Ревель-Муроз Н.П., Реуцкая Е.М., Степаненко Т.А., Фадеева Т.Г., Сейтова Г.Н., Уханова О.П. Эффективность и безопасность биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 695–706. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706

Efficacy and safety of the biosimilar medicinal product Tigerase® (dornase alfa) in long-term symptomatic treatment of patients with cystic fibrosis: results of a phase III clinical trial

*Elena L. Amelina*¹, *Stanislav A. Krasovskiy*¹, *Diana I. Abdulganieva*², *Irina K. Asherova*³, *Ilya E. Zil'ber*⁴, *Svetlana V. Trishina*⁵, *Liliya S. Kozyreva*⁶, *Lyubov' M. Kudelya*^{7,8}, *Ol'ga V. Magnitskaya*¹, *Natal'ya D. Ponomareva*¹⁰, *Natal'ya P. Revel'-Muroz*¹¹, *Elena M. Reutskaya*¹², *Tat'yana A. Stepanenko*¹³, *Tat'yana G. Fadeeva*¹⁴, *Gul'nara N. Seitova*¹⁵, *Ol'ga P. Ukhanova*¹⁶

1 – Federal State Budgetary Institution "Research and Scientific Institute of Pulmonology" of the Federal Medical and Biological Agency: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;

2 – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education the "Kazan' State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Butlerova 49, Kazan', 420012, Tatarstan Republic, Russia;

3 – State Health Care Institution of Yaroslavl Region "Children's Clinical Hospital No.1": prospekt Lenina 12/76, Yaroslavl', 150003, Russia;

4 – State Autonomous Health Care Institution of Yaroslavl Region "Clinical Hospital No.2", ul. Popova 24, Yaroslavl', 150010, Russia;

- 5 – Medical Academy named after S.I.Georgievskiy is the structural unit of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Crimean Federal University named after V.I.Vernadskiy" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: bul'var Lenina 5/7, Simferopol', 295051, Crimea Republic, Russia;
- 6 – State Budgetary Health Care Institution "Republican Clinical Hospital named after G.G.Kuvatov": ul. Dostoevskogo 132, Ufa, 450005, Bashkortostan Republic, Russia;
- 7 – State Budgetary Health Institution of the Novosibirsk Region "State Novosibirsk Regional Clinical Hospital": ul. Nemirovicha-Danchenko 130, Novosibirsk, 630087, Russia;
- 8 – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: Krasnyy prospekt 52, Novosibirsk, 630091, Russia;
- 9 – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: pl. Pavshikh Bortsov 1, Volgograd, 400066, Russia;
- 10 – Sverdlovsk Oblast State Budget Institution for Healthcare "Sverdlovsk Oblast Clinical Hospital No.1": ul. Volgogradskaya 185, Ekaterinburg, 620102, Russia;
- 11 – State Budgetary Health Institution "Chelyabinsk Regional Clinical Hospital": ul. Vorovskogo 70, Chelyabinsk, 454076, Russia;
- 12 – Regional State Budgetary Health Institution "Regional Clinical Hospital": ul. Lyapidevskogo 1, Barnaul, 656024, Russia;
- 13 – Saint-Petersburg State Budgetary Institution of Health Care "City Multidisciplinary Hospital No.2": Uchebnyy per. 5, Saint-Petersburg, 194354, Russia;
- 14 – State Health Institution "Regional Clinical Hospital": mkr. Smirnovskoe ushel'e zdanie 1, str. 1, Saratov, 410053, Russia;
- 15 – Research Institute of Medical Genetics of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences": Naberezhnaya reki Ushayki 10, Tomsk, 634050, Russia;
- 16 – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Mira 310, Stavropol', 355017, Russia

Author information

- Elena L. Amelina**, Candidate of Medical Sciences, head of the cystic fibrosis laboratory of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Pulmonology" of the Federal Medical and Biological Agency; tel.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru
- Stanislav A. Krasovskiy**, Candidate of Medical Sciences, Senior scientist of the Cystic fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Pulmonology, Federal Medical and Biological Agency of Russia"; tel.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru
- Diana I. Abdulganieva**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Hospital Therapy Department of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kazan State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chief Therapist of the Ministry of Healthcare of the Republic of Tatarstan; tel.: (843) 237-34-83; e-mail: diana_s@mail.ru
- Irina K. Asherova**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Pulmonology Department of the State Healthcare Institution of the Yaroslavl Region "Children's Clinical Hospital No.1"; tel.: (4852) 25-24-43; e-mail: irina_asherova@mail.ru
- Ilya E. Zil'ber**, Head of the Pulmonology Department of the State Autonomous Healthcare Institution of the Yaroslavl Region "Clinical Hospital No.2"; tel.: (4852) 46-50-92; e-mail: ilzilber@yandex.ru
- Svetlana V. Trishina**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics Propedeutics of the Medical Academy named after S.I.Georgievskiy is a structural unit of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Crimean Federal University named after V.I.Vernadskiy" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (978) 752-89-11; e-mail: s_tresha@mail.ru
- Liliya S. Kozyreva**, Candidate of Medical Sciences, Pulmonologist at the State Budgetary Health Care Institution "Republican Clinical Hospital named after G.G.Kuvatov"; tel.: (347) 272-23-85; e-mail: liliko.65@mail.ru
- Lyubov' M. Kudelya**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Diseases named after academician L.D. Sidorova of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Head of the Regional Pulmonology Centre of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru
- Ol'ga V. Magnitskaya**, Doctor of medical sciences, associate professor, professor of clinical pharmacology at the Faculty of Advanced Medical Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (905) 397-31-62; e-mail: magol73@ya.ru
- Natal'ya D. Ponomareva**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Allergology and Immunology of the State Budget Institution of Healthcare of the Sverdlovsk Region "Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No.1"; tel.: (922) 224-16-01; e-mail: n.d.ponomareva@okb1.ru
- Natal'ya P. Revel'-Muroz**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Pulmonology Department of the State Budget Health Care Institution "Chelyabinsk Regional Clinical Hospital"; tel.: (351) 749-39-13; e-mail: natrem@mail.ru
- Elena M. Reutskaya**, Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Medical Officer for the medical part of the regional state budgetary health institution "Regional Clinical Hospital"; tel.: (3852) 68-98-12; e-mail: emreuckaya@yandex.ru
- Tat'yana A. Stepanenko**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Pulmonology Department No.2 of the St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Multidisciplinary Hospital No.2"; tel.: (812) 338-94-86; e-mail: stepanenko-ta@mail.ru
- Tat'yana G. Fadeeva**, pulmonologist of the State Healthcare Institution "Regional Clinical Hospital"; tel.: (8452) 49-14-58; e-mail: 6.tatyanka.fadeeva.87@mail.ru
- Gul'nara N. Seitova**, Candidate of medical sciences, geneticist, chief physician of the Research Institute of Medical Genetics of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Centre of the Russian Academy of Sciences"; tel.: (3822) 53-56-83; e-mail: gulnara.seitova@medgenetics.ru
- Ol'ga P. Ukhanova**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Immunology with a Course of Additional Professional Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, chief allergist and immunologist of the North Caucasus Federal District; tel.: (928) 818-91-76; e-mail: uhanova_1976@mail.ru

Abstract

The article discusses the results of a phase III clinical trial to compare the pharmacokinetics, efficacy and safety of the biosimilar medicinal product Tigerase® (dornase alpha) (Generium JSC, Russia) and the reference medicinal product Pulmozyme® (F.Hoffmann-La Roche Ltd, Switzerland) with the purpose of establishing their comparability for symptomatic treatment of patients with cystic fibrosis (CF). **Methods.** The study included 100 patients aged 18 years and older with a confirmed diagnosis of CF, who were divided into two groups by stratified randomization in a ratio of 1 : 1 based on the initial level of FEV₁ (40–60% or > 60–100% from due value). Tigerase® or Pulmozyme® were used in a dose of 2.5 mg daily, once a day in the form of inhalations using a jet nebulizer compressor for 24 weeks. **Results.** The analysis of the data regarding the primary efficacy endpoint – changes in FEV₁ – showed that in both groups (FAS population (Full analyses set) and PP population (Per protocol)), similar changes in FEV₁ were observed. The average value of changes in FEV₁ after 24 weeks of treatment compared with the initial level in the FAS population was $-1.3\% \pm 9.8\%$ (95% CI $(-4.1; 1.6)$) in Group I (Tigerase®) and $-1.9\% \pm 10.0\%$ (95% CI $(-4.7; 1.0)$) in Group II (Pulmozyme®). The point estimate for the intergroup difference in changes in FEV₁ (Group I – Group II) was 0.6%. The calculated 95% CI for the difference in changes in FEV₁ in the FAS population was $(-3.3; 4.6\%)$. In both populations studied, the intergroup difference in changes in FEV₁ did not exceed 6%. During long-term treatment of patients with CF, no statistically significant differences were found in terms of efficacy (changes in FEV₁ and FVC; number of exacerbations of chronic pulmonary disease and the number of days before its development; change in body weight; quality of life) between medic-

inal products in both studied populations (FAS and PP). **Conclusion.** A safety analysis demonstrated the comparability of medicinal products in terms of the incidence of adverse events. The frequency of detection of antibodies to dornase alpha during the study was similar in the treatment groups; the formation of antibodies did not lead to a decrease in the efficacy and safety of therapy.

Key words: cystic fibrosis, deoxyribonuclease, biosimilar pharmaceuticals.

For citation: Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Abdulganieva D.I., Asherova I.K., Zilber I.E., Trishina S.V., Kozyreva L.S., Kudelya L.M., Magnitskaya O.V., Ponomareva N.D., Revel-Muroz N.P., Reutskaya E.M., Stepanenko T.A., Fadeeva T.G., Seitova G.N., Uhanova O.P. Efficacy and safety of the biosimilar medicinal product Tigerase® (dornase alpha) in long-term symptomatic treatment of patients with cystic fibrosis: results of a phase III clinical trial. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (6): 695–706 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706

Муковисцидоз (МВ) – наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное мутацией гена, расположенного в длинном плече 7-й хромосомы. В результате мутации гена происходит нарушение синтеза, структуры и функции белка, получившего название муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР) [1].

МВТР является трансмембранным белком, расположенным на поверхности большинства эпителиальных клеток. МВТР функционирует как циклический аденозинмонофосфат-зависимый хлорный канал и регулирует (непосредственно или путем взаимодействия с другими белками) транспорт ионов через клеточную мембрану [2, 3].

Нарушение функции белка МВТР в эпителиальных клетках бронхиального дерева приводит к блокаде транспорта ионов хлора и увеличению абсорбции ионов натрия, что сопровождается дегидратацией апикальной поверхности клеток секреторного эпителия и увеличению вязкости слизи, которая накапливается, инфицируется и вызывает обструкцию, воспаление и повреждение дыхательных путей, неуклонное ухудшение функции легких и развитие дыхательной недостаточности [1].

В настоящее время описано около 2 000 мутаций в гене *МВТР*, из них > 300 – клинически значимые. Наиболее распространенной мутацией у представителей европеоидной расы является F508del, которая в большинстве случаев связана с появлением первых клинических признаков МВ в раннем возрасте и развитием панкреатической недостаточности [1, 4]. По данным Регистра больных МВ (2017), в России частота мутации F508del составляет 52,81 %, CFTRdel2,3 – 6,21 %, E92K – 3,00 % [4].

Частота МВ среди представителей европеоидной расы колеблется от 1 : 2 000 до 1 : 5 000 новорожденных; по результатам неонатального скрининга, проведенного в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр имени Н.П.Бочкова» (Москва, Россия), в России она составляет 1 : 8 000–12 000 новорожденных со значительными различиями по регионам. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой [1, 5].

В Регистре больных МВ (2017) суммированы сведения о пациентах ($n = 3\,096$; средний возраст – $12,1 \pm 9,4$ года; медиана возраста – 9,7 года; интерквартильный размах (IQR) – 11,9 года). В последние годы отмечена тенденция к увеличению числа больных МВ старше 18 лет – по данным Регистра, доля пациентов старше 18 лет составила 22,3 %, ожидаемая

продолжительность жизни, согласно расчетам для родившихся в 2017 г. – 55,49 года [4].

МВ является важной медико-социальной проблемой и обычно характеризуется тяжелым течением и прогнозом. Клинические проявления МВ отличаются полиморфизмом. Формирование вязкого бронхиального секрета приводит к хроническому инфекционному и воспалительному процессу в дыхательных путях, который в большинстве случаев начинается в раннем детском возрасте. Вскоре после рождения у больного МВ формируется «порочный круг» (обструкция – воспаление – инфекция – обструкция). Патологический процесс приводит к разрушению соединительнотканного каркаса, формированию бронхиоло- и бронхоэктазов, нарастанию гипоксемии, развитию легочной гипертензии и «легочного сердца» [1, 5]. Тяжесть заболевания и продолжительность жизни больного МВ определяется, в первую очередь, состоянием бронхолегочной системы более чем в 90 % случаев летальный исход наступает от болезней легких [1, 6]. Показатели функции легких являются главным прогностическим фактором выживаемости больных МВ. При показателе форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) < 40 %_{долж.} 2-летний коэффициент смертности составляет около 50 % [5, 7].

Основная причина осложнений при МВ – хронические инфекции дыхательных путей, при которых чаще всего выделяют *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* [1, 8–10]. Частота хронического инфицирования дыхательных путей различной флорой, по данным Регистра больных МВ, в России в 2017 г. составила: *S. aureus* – 57,1 %, *P. aeruginosa* (хроническое инфицирование) – 32,4 %, *P. aeruginosa* (интермиттирующий высев) – 14,9 %, *Burkholderia cepacia complex* – 6,2 %, *Achromobacter spp.* – 4,6 %, метициллин-резистентный стафилококк (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – MRSA) – 4,0 %, *Stenotrophomonas maltophilia* – 3,5 %. В 14,1 % случаев дыхательные пути больных были хронически инфицированы другой грамотрицательной флорой (без учета *Achromobacter spp.*). Ингаляционные антибактериальные препараты применялись для терапии осложнений со стороны органов дыхания в 48,5 % случаев [4].

Дорназа альфа – очищенный раствор рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы – гидролизует внеклеточную ДНК (вязкий полианион), попадающую в мокроту из разрушенных нейтрофилов; таким образом снижается адгезивность и вязкость мокроты. Дорназа альфа применяется ингаляционно в дозе 2,5 мг в сутки, эффективность

ингаляционного введения для лечения поражения легких при МВ подтверждена по данным ряда исследований [5, 11–19]. При ежедневных ингаляциях препарата дорназа альфа у больных МВ замедляется процесс ухудшения функции легких и снижается частота обострений хронического бронхолегочного процесса; отмечается также возможность длительного применения препарата. Эффективность препарата дорназа альфа продемонстрирована у молодых пациентов с МВ с умеренным поражением легких, а также у взрослых лиц с более тяжелым поражением легких. Препарат хорошо переносится в большинстве случаев, независимо от тяжести поражения легких [17–18].

Препарат Тигераза® (дорназа альфа), разработанный российской биотехнологической компанией АО «Генериум» и зарегистрированный в России (2019) для симптоматической терапии в комбинации со стандартной терапией МВ у пациентов с показателем ФЖЕЛ не менее 40 % от нормы с целью улучшения функции легких, представляет собой очищенный раствор рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы-1, вырабатываемой поджелудочной железой и другими тканями, и является биоаналогичным референтному препарату Пульмозим® (Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария).

Выход на рынок указанного биоаналогичного препарата позволит обеспечить доступ пациентов с МВ к современному и действенному лекарственному средству и будет способствовать снижению проявления клинических симптомов заболевания, увеличению продолжительности и качества жизни. На всех этапах разработки и производства указанного препарата проводилось всестороннее изучение его качества, безопасности и эффективности в соответствии с нормативными требованиями, предъявляемыми к биоаналогичным лекарственным средствам [20].

В ходе разработки исследуемого препарата проводились доклинические исследования *in vitro* и *in vivo*, а также клинические исследования, в результате которых показана его сопоставимость с референтным препаратом Пульмозим® (Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария).

При сравнительных доклинических исследованиях по показателям активности *in vitro* и токсичности продемонстрирована эквивалентность исследуемого и референтного препаратов.

При сравнительном изучении фармакокинетических (ФК) параметров, проведенном в рамках клинического исследования I фазы с участием здоровых добровольцев ($n = 50$), продемонстрирована сопоставимость исследуемого и референтного препаратов по таким показателям, как площадь под кривой «концентрация – время» (AUC_{0-1}), максимальная концентрация (C_{max}), время достижения максимальной концентрации (T_{max}) при ингаляционном введении в дозе 2,5 мг в сутки в течение 5 дней. Средние значения концентрации препаратов в плазме крови статистически значимо не отличались от исходного (эндогенного) уровня дорназы альфа, что свидетельствовало о низкой системной биодоступности препаратов и отсутствии у них эффекта на-

копления. Средние значения C_{max} препарата дорназа альфа в плазме крови у пациентов, получавших исследуемый и референтный препарат составили $5,52 \pm 2,76$ и $6,25 \pm 4,79$ нг / мл. Максимальное превышение исходного (эндогенного) уровня дорназы альфа составило в среднем $2,16 \pm 1,12$ и $2,66 \pm 1,55$ нг / мл в группах.

Целью проведенного многоцентрового открытого рандомизированного исследования III фазы явилась сравнительная оценка ФК-параметров, клинической эффективности и безопасности препаратов Тигераза® (АО «Генериум», Россия) и Пульмозим® (Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) при их применении в составе комплексной терапии у пациентов с МВ в течение 24 нед.

Материалы и методы

Исследование проведено в России на базе 15 аккредитованных медицинских центров в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и стандартами Руководства по надлежащей клинической практике (*Guideline for Good Clinical Practice – GCP*) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения у человека (*International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – ICH*), призванных контролировать соблюдение интересов и безопасности пациента.

В исследование были включены мужчины и женщины ($n = 100$) в возрасте 18 лет и старше с подтвержденным диагнозом МВ и показателем объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) ≥ 40 %_{долж.}, но ≤ 100 %_{долж.}, которые соответствовали всем критериям участия в исследовании. Выбор популяции основан на результатах ранее проведенных клинических исследований применения препарата дорназа альфа у взрослых пациентов с МВ [17]. Диагноз МВ определялся как наличие клинической картины заболевания в сочетании с положительной потовой пробой и / или выявлением 2 клинически значимых мутаций гена *MBTP* при генотипировании.

Критериями исключения из исследования являлись гиперчувствительность к любому из лекарственных препаратов, применяемых в данном исследовании, к их компонентам, а также значимые, по мнению исследователя, аллергические реакции в анамнезе; острая респираторная инфекция или обострение хронического бронхолегочного процесса в течение 4 нед. до скрининга и на скрининге с проведением или без проведения глюкокортикостероидной или антибактериальной терапии; сопутствующие заболевания и состояния, которые, по мнению исследователя, подвергали риску безопасности пациента при его участии в исследовании или могли оказать влияние на анализ данных по безопасности в случае обострения данного заболевания / состояния во время исследования; наличие транспланта-

ции легких в анамнезе или планы на выполнение трансплантации в период данного исследования; наличие антител к вирусу иммунодефицита человека, активные вирусные гепатиты В и / или С, и / или цирроз печени в анамнезе или выявленные на скрининге; беременность и кормление грудью; отказ пациентов (мужчин и женщин) с сохраненным репродуктивным потенциалом применять адекватные методы контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 30 дней после окончания дозирования исследуемого препарата / препарата сравнения; пациенты, которым проводилось переливание крови или компонентов крови в течение 10 дней до скрининга; употребление наркотических веществ или злоупотребление алкоголем на момент скрининга или в прошлом, которое, по мнению исследователя, делало пациента непригодным для участия в исследовании; участие пациента в любых клинических исследованиях и / или прием экспериментального препарата в течение 30 дней до скрининга.

Дорназа альфа применялась пациентами до начала исследования в составе базисной терапии.

Методом стратифицированной рандомизации пациенты были распределены в соотношении 1 : 1 для каждой из 2 страт по исходному уровню ОФВ₁ (40–60 или > 60–100 %_{дож.}) в 2 группы: пациенты 1-й группы получали препарат Тигераза®, 2-й группы – Пульмозим®. В обеих группах лечения указанные препараты вводились в дозе 2,5 мг ежедневно, 1 раз в сутки в виде ингаляций с помощью джет-небулайзера-компрессора в течение 24 нед.

Первичной конечной точкой эффективности являлось изменение ОФВ₁ через 24 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем в группах лечения.

Вторичные конечные точки эффективности включали следующие показатели, сравнение которых проводилось в группах лечения: изменение ФЖЕЛ через 24 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем; число обострений хронического бронхолегочного процесса и число дней до развития обострения хронического бронхолегочного процесса за 24 нед. терапии; изменение массы тела и среднего балла по субшкалам «Симптомы», «Активность», «Влияние», а также среднего суммарного балла по респираторному опроснику Госпиталя Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ*), версия 2.2 [21], через 24 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем.

Для оценки ФК-параметров препарата проводилось его количественное определение в образцах мокроты; рассчитывались следующие ФК-параметры: C_{\max} (нг / мл); T_{\max} (мин); AUC_{0-t} (нг × мин / мл).

Безопасность терапии оценивалась по частоте развития и степени тяжести нежелательных явлений (НЯ), серьезных НЯ (СНЯ) за период исследования по данным субъективных жалоб, физикального

осмотра, оценке показателей жизненно важных функций, электрокардиографии, лабораторных и инструментальных исследований, дневников пациентов.

Иммуногенность определялась по наличию и титру антилекарственных антител к препарату дорназа альфа и их нейтрализующей активности.

Представление полученных данных проводилось с учетом стандартных рекомендаций¹.

Статистический анализ данных проводился в соответствии с руководством «Статистические принципы клинических исследований» Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения у человека (ICH E9)².

Популяции для анализа были представлены в протоколе исследования, одобренном Министерством здравоохранения Российской Федерации перед началом исследования, и далее не менялись.

Выбор метода статистического анализа полученных данных определялся их типом и видом распределения. В случае нормального распределения для статистического анализа количественных показателей применялись параметрические тесты: t-тест, парный t-тест. При значительном отклонении от нормальности ($p < 0,05$) использовались непараметрические тесты Манна–Уитни и Уилкоксона. Для оценки динамики количественных показателей использовался тест Фридмана. Для анализа категориальных показателей применялись χ^2 -критерий либо точный теста Фишера. Тестирование нулевой гипотезы о равенстве изменения ОФВ₁ через 24 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем в 2 группах лечения проведено на двустороннем уровне значимости 0,05 с построением 95%-го доверительного интервала (ДИ) для разности данного показателя у пациентов 2 групп.

Результаты и обсуждение

Распределение пациентов. В рамках исследования проводился скрининг среди пациентов с МВ ($n = 104$), 100 из которых соответствовали критериям отбора и были рандомизированы в 2 группы – 1-ю ($n = 50$) и 2-ю ($n = 50$); эти больные составили популяцию полного набора данных для анализа (включая данные всех рандомизированных пациентов; *Full analyses set – FAS*).

Все рандомизированные пациенты ($n = 100$) получили назначенное лечение.

Исследование по протоколу завершили 85 (85,0 %) пациентов; 41 (82,0 %) больной 1-й группы и 44 (88,0 %) – 2-й составили популяцию в соответствии с протоколом (все рандомизированные пациенты, завершившие исследование без нарушений протокола; *Per protocol – PP*). Среди лиц, не

¹ Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях: учебное пособие. М.: Практическая медицина; 2011.

² European Medicines Agency. ICH E9 statistical principles for clinical trials. September 1998. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials>



Рис. 1. Распределение пациентов

Примечание: FAS (Full analyses set) – популяция полного набора данных для анализа (включая данные всех рандомизированных пациентов; НЯ – нежелательные явления; PP (Per protocol) – популяция в соответствии с протоколом (все рандомизированные пациенты, завершившие исследование без нарушений протокола; ФК – фармакокинетические параметры.

Figure 1. The patients' distribution

завершивших исследование по протоколу ($n = 15$), 4 выбыли досрочно по причинам, не связанным с развитием НЯ; у остальных ($n = 11$) зарегистрированы нарушения режима приема препарата, которые могли повлиять на результаты исследования. ФК-параметры изучались у 24 (24,0 %) из 100 пациентов (по 12 больных каждой группы лечения) (рис. 1).

Исходные характеристики рандомизированных пациентов (FAS-популяция) по группам лечения представлены в табл. 1.

Таблица 1
Исходная характеристика пациентов (FAS-популяция); Me (min–max)
Table 1
Baseline patient profile (FAS population)

| Показатель | 1-я группа $n = 50$ | 2-я группа $n = 50$ | p |
|--|------------------------|------------------------|-------|
| Пол, n (%): | | | |
| • мужчины | 24 (48,0) | 24 (48,0) | 1,000 |
| • женщины | 26 (52,0) | 26 (52,0) | 1,000 |
| Возраст, годы* | 24,5 (18–55) | 23 (18–59) | 0,239 |
| Масса тела, кг* | 54,0 (34,0–71,2) | 54,8 (35,0–91,0) | 0,397 |
| Рост, см* | 166,5 (145–190) | 167 (138–183) | 0,736 |
| ИМТ, кг / м ² * | 19,2 (13,3–27,7) | 19,4 (14,8–33,9) | 0,210 |
| Распределение пациентов по стратам (ОФВ₁, %_{доп.}), n (%): | | | |
| • 40–60 | 23 (46,0) | 23 (46,0) | 1,000 |
| • > 60–100 | 27 (54) | 27 (54) | |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; * – медиана (Me) (минимальное (min) – максимальное (max) значение).

Note: *, median (Me) (minimum (min) – maximum (max) value).

Группы лечения были сопоставимы по распределению основных демографических и антропометрических показателей пациентов (пол, возраст, масса тела, рост, индекс массы тела).

Распределение пациентов по исходному уровню ОФВ₁ было одинаковым в обеих группах: по 23 (46,0 %) больных с исходным уровнем ОФВ₁ 40–60 % и по 27 (54,0 %) – с исходным уровнем ОФВ₁ > 60–100 %.

По результатам статистического анализа показатели, полученные у завершивших исследование по протоколу (PP-популяция) пациентов групп лечения, также были сопоставимы по распределению исходных демографических и антропометрических данных, а также исходному уровню ОФВ₁.

Фармакокинетика

В обеих группах лечения отмечена значительная межиндивидуальная вариабельность зарегистрированных значений концентрации препарата дорназа альфа в образцах мокроты. Концентрация препарата дорназа альфа в мокроте повышалась и достигала максимума в течение 15 мин после ингаляции препарата со снижением в течение последующих 1,5 ч.

Ни в одной из временных точек, в которых проводился отбор образцов мокроты, статистически значимых различий по концентрации препарата дорназа альфа между группами лечения не выявлено ($p > 0,05$). По данным проведенного межгруппового сравнения ФК-параметров (C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t}), статистически значимых отличий также не установлено ($p > 0,05$).

Эффективность

При проведении статистического анализа показателей эффективности FAS-популяция (все рандомизированные пациенты) использована в качестве основной, а PP-популяция (пациенты, завершившие исследование по протоколу) – в качестве вспомогательной. В отличие от PP-популяции, в FAS-популяции учитывались данные пациентов со значительными нарушениями режима приема препарата через 24 нед. терапии. Вспомогательная популяция была необходима для проверки надежности основных выводов исследования.

Основные результаты сравнительного анализа эффективности исследуемого и референтного препаратов представлены в табл. 2.

По результатам анализа данных в отношении первичной конечной точки эффективности – изменения ОФВ₁ (абс. (%)) показано, что в 2 группах лечения в обеих популяциях наблюдались схожие изменения ОФВ₁. Среднее значение изменения показателей ОФВ₁ через 24 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем в FAS-популяции составило $-1,3 \pm 9,8$ % (95%-ный ДИ – $(-4,1; 1,6)$) в 1-й группе и $-1,9 \pm 10,0$ % (95%-ный ДИ – $(-4,7; 1,0)$) – во 2-й группе. Точечная оценка для межгрупповой разности изменения ОФВ₁ (1-я – 2-я группы) соста-

Таблица 2
Основные результаты сравнительного анализа
эффективности исследуемого и референтного
препаратов (FAS-популяция)
Table 2
The main results of the comparative analysis of the
Tigerase® and Pulmozyme® efficiency (FAS-population)

| Показатель | 1-я группа n = 50 | 2-я группа n = 50 | p |
|--|---|----------------------|-------|
| ОФВ₁: | | | |
| • исходно | 65,5 ± 18,3 | 66,4 ± 18,3 | 0,792 |
| • через 24 нед. терапии | 64,3 ± 21,0 | 64,6 ± 20,0 | 0,956 |
| • изменения* | -1,3 ± 9,8 | -1,9 ± 10,0 | 0,756 |
| • 95%-ный ДИ (абс. изменения; %) | (-4,1; 1,6) | (-4,7; 1,0) | |
| Изменение ФЖЕЛ*: | | | |
| • исходно | 86,3 ± 16,5 | 85,9 ± 18,3 | 0,913 |
| • через 24 нед. терапии | 84,3 ± 17,6 | 83,0 ± 18,8 | 0,714 |
| • изменения* | -1,9 ± 10,1 | -2,9 ± 10,3 | 0,614 |
| • 95%-ный ДИ (абс. изменения; %) | (-4,8; 1,0) | (-5,8; 0,0) | |
| Число пациентов с различным числом обострений хронического бронхолегочного процесса** | | | |
| Исходный уровень ОФВ₁ 40–60 % при числе обострений: | Число пациентов, n (%) из 23 больных | | |
| • 0 | 16 (69,6) | 14 (60,9) | 0,313 |
| • 1 | 7 (30,4) | 6 (26,1) | |
| • 2 | 0 (0,0) | 3 (13,0) | |
| • ≥ 3 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| Исходный уровень ОФВ₁ > 60–100 % при числе обострений: | Число пациентов, n (%) из 27 больных | | |
| • 0 | 20 (74,1) | 27 (100,0) | 0,829 |
| • 1 | 4 (14,8) | 0 | |
| • 2 | 3 (11,1) | 0 | |
| • ≥ 3 | 0 | 0 | |
| Изменение массы тела*, кг | 0,9 ± 2,2 | 0,3 ± 1,9 | 0,170 |
| 95%-ный ДИ | (0,3; 1,5) | (-0,2; 0,9) | |
| Изменение SGRQ*, средний суммарный балл | 1,23 ± 8,85 | -1,01 ± 8,14 | 0,194 |
| 95%-ный ДИ | (-1,32; 3,77) | (-3,32; 1,30) | |

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) – респираторный опросник Госпиталя Святого Георгия; FAS (Full analyses set) – популяция полного набора данных для анализа (включая данные всех рандомизированных пациентов); * – через 24 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем; ** – за 24 нед. терапии.
 Note: *, before 24 weeks of therapy compared to the baseline; **, before 24 weeks of therapy.

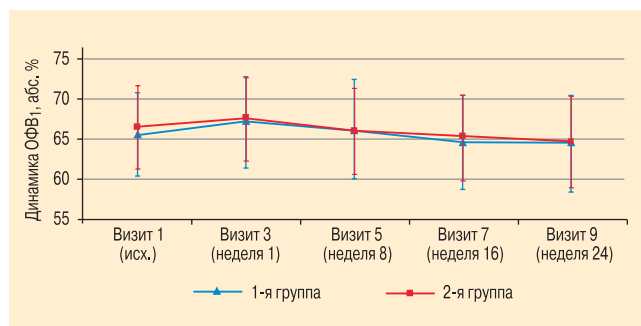


Рис. 2. Динамика показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду за время исследования (24 нед. терапии) (FAS-популяция)
 Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; FAS (Full analyses set) – популяция полного набора данных для анализа (включая данные всех рандомизированных пациентов).
 Figure 2. Dynamics of the first second of forced expiration index during the trial (24 weeks of therapy) (FAS-population)

вила 0,6 %. Рассчитанный 95%-ный ДИ для разности изменения ОФВ₁ в FAS-популяции составил -3,3; 4,6 %. В обеих изучаемых популяциях межгрупповая разность изменения ОФВ₁ не превышала 6 % (рис. 2).

На рис. 3 продемонстрирована динамика показателя ФЖЕЛ за время исследования (24 нед. терапии) в FAS-популяции. Среднее значение уровня ФЖЕЛ через 24 нед. терапии в 1-й группе составило 84,3 ± 17,6 % (95%-ный ДИ – 79,3; 89,3), во 2-й группе – 83,0 ± 18,8 % (95%-ный ДИ – 77,6; 88,2). Среднее значение изменения показателей ФЖЕЛ также было схожим в группах лечения и составило -1,9 ± 10,1 % (95%-ный ДИ – (-4,8; 1,0) в 1-й группе и -2,9 ± 10,3 % (95%-ный ДИ – (-5,8; 0,0) – во 2-й группе.

Для анализа числа обострений хронического бронхолегочного процесса в качестве ковариатов в модель были включены следующие факторы: группа, пол пациента, возраст, исходный уровень ОФВ₁, а также число сопутствующих заболеваний.

Точечная оценка (Incidence rate ratio – IRR) для фактора «группа» составила 1,81 (95%-ный ДИ – 0,83; 3,91) в FAS-популяции. По данным проведенного анализа статистически значимого влияния на частоту обострений хронического бронхолегочного процесса фактора принимаемого препарата не выявлено (p = 0,134 – для фактора «группа»). Схожие данные получены в PP-популяции.

По результатам анализа по числу обострений хронического бронхолегочного процесса в течение 24 нед. терапии выявлено статистически значимое влияние на частоту обострений исходного уровня ОФВ₁ в популяции PP – фактор исходного уровня ОФВ₁ оказался статистически значимым (p = 0,008) с точечной оценкой IRR – 3,60 (95%-ный ДИ – 1,39; 9,34).

По результатам анализа статистически значимого влияния на частоту обострений хронического бронхолегочного процесса исходного уровня ОФВ₁ в FAS-популяции не установлено (p = 0,069), но при этом для пациентов с исходным уровнем ОФВ₁ 40–60 % частота развития обострений за время исследования в данной популяции была в 2,1 раза

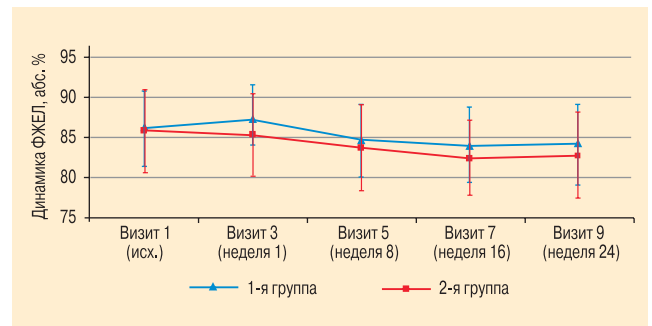


Рис. 3. Динамика показателя форсированной жизненной емкости легких за время исследования (24 нед. терапии) (FAS-популяция)
 Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; FAS (Full analyses set) – популяция полного набора данных для анализа (включая данные всех рандомизированных пациентов).
 Figure 3. Dynamics of forced volume vital capacity index during the trial (24 weeks of therapy) (FAS-population)

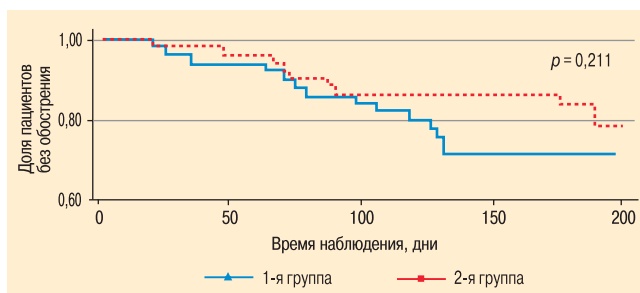


Рис. 4. Кривые Каплана–Мейера для данных по времени до развития 1-го обострения хронического бронхолегочного процесса (FAS-популяция)

Примечание: FAS (*Full analyses set*) – популяция полного набора данных для анализа (включая данные всех рандомизированных пациентов).

Figure 4. Kaplan–Meyer curves for time data before the 1st exacerbation of the chronic lung disease (FAS-population)

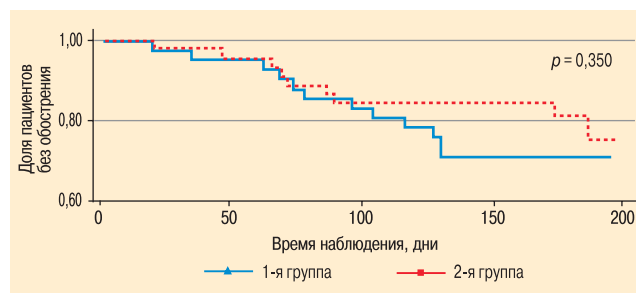


Рис. 5. Кривые Каплана–Мейера для данных по времени до развития 1-го обострения хронического бронхолегочного процесса (PP-популяция)

Примечание: PP (*Per protocol*) – популяция в соответствии с протоколом (все рандомизированные пациенты, завершившие исследование без нарушений протокола).

Figure 5. Kaplan–Meyer curves for time data before the 1st exacerbation of the chronic lung disease (PP-population)

выше по сравнению с пациентами с исходным уровнем $ОФВ_1 > 60–100\%$.

В FAS-популяции у 16 (69,6 %) из 23 пациентов в 1-й группе и 14 (60,9 %) из 23 пациентов – во 2-й группе (с исходным уровнем $ОФВ_1 40–60\%$) обострений хронического бронхолегочного процесса не отмечено. Число пациентов с исходным уровнем $ОФВ_1 40–60\%$ с 1 обострением было схожим в обеих группах лечения и составило 7 (30,4 %) из 23 пациентов в 1-й группе и 6 (26,1 %) из 23 пациентов – во 2-й. Среди лиц с исходным уровнем $ОФВ_1 40–60\%$ 2 обострения хронического бронхолегочного процесса зарегистрированы только у больных 2-й группы (3 (13,0 %) из 23 пациентов). Статистически значимых отличий между группами лечения в FAS-популяции по числу лиц с исходным уровнем $ОФВ_1 40–60\%$ с различным числом обострений хронического бронхолегочного процесса в течение 24 нед. терапии не показано ($p = 0,313$).

В FAS-популяции у 20 (74,1 %) из 27 больных 1-й группы и 27 (100,0 %) из 27 пациентов 2-й группы (с исходным уровнем $ОФВ_1 > 60–100\%$) обострений хронического бронхолегочного процесса не наблюдалось. У лиц с исходным уровнем $ОФВ_1 > 60–100\%$ 1 или 2 обострения отмечены только в 1-й группе – у 4 (14,8 %) из 27 пациентов зарегистрировано 1 обострение и у 3 (11,1 %) из 27 пациентов – 2. Статистически значимых отличий между группами лечения в FAS-популяции по числу лиц с исходным уровнем $ОФВ_1 > 60–100\%$ с различным числом обострений хронического бронхолегочного процесса в течение 24 нед. терапии не наблюдалось ($p = 0,829$).

Анализ данных по времени до развития 1-го обострения хронического бронхолегочного процесса был проведен с помощью метода Каплана–Мейера, а также с помощью построения регрессионной модели Кокса.

При сравнении кривых Каплана–Мейера с помощью теста лог-ранк статистически значимых различий как для FAS-популяции ($p = 0,211$) (рис. 4), так и для PP-популяции ($p = 0,350$) (рис. 5) не выявлено.

По результатам анализа данных по времени до развития 1-го обострения хронического бронхолегочного процесса, проведенного с помощью регрес-

сионной модели Кокса, в качестве статистически значимого фактора установлен исходный уровень $ОФВ_1$ как для FAS-популяции ($p = 0,025$), так и для PP-популяции ($p = 0,008$). Точечная оценка отношения рисков (*Hazard ratio*) для исходного уровня $ОФВ_1$ в FAS-популяции составила 2,83 (95%-ный ДИ – 1,14; 7,03) ($p = 0,025$).

Средние значения массы тела через 24 нед. терапии составили $55,3 \pm 8,6$ кг (95%-ный ДИ – 52,8; 57,8) в 1-й группе и $56,6 \pm 11,7$ кг (95%-ный ДИ – 53,3; 60,0) – во 2-й группе. Изменения массы тела также были схожими в 2 группах лечения, средние ее колебания у больных на различных визитах не превышали 1 кг (рис. 6).

По результатам проведенного в FAS-популяции анализа данных по изменению среднего балла по субшкалам «Симптомы», «Активность», «Влияние», а также среднего суммарного балла по SGRQ (версия 2.2) через 24 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем, статистически значимых отличий между группами как для суммарного балла, так и для баллов по всем субшкалам опросника не установлено.

Таким образом, по результатам анализа статистически значимых различий между группами лечения по показателям эффективности при длительном применении биоаналогичного и референтного препаратов дорназа альфа в составе комплексной терапии больных МВ не отмечено.

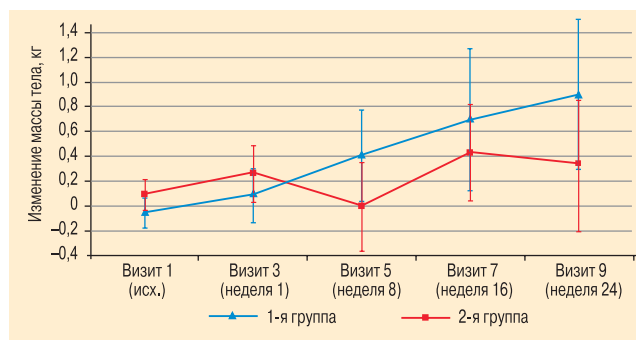


Рис. 6. Динамика изменения массы тела за время исследования (24 нед. терапии) (FAS-популяция)

Примечание: FAS (*Full analyses set*) – популяция полного набора данных для анализа (включая данные всех рандомизированных пациентов).

Figure 6. Dynamics of body weight changes during the trial (24 weeks of therapy) (FAS-population)

Безопасность

По результатам исследования III фазы показано, что препарат Тигераза® является безопасным и хорошо переносится пациентами с МВ.

НЯ с практически одинаковой частотой отмечались у больных обеих групп: в 1-й группе НЯ были зарегистрированы у 33 (66,0 %), во 2-й – у 35 (70,0 %) из 50 пациентов. При межгрупповом сравнении частоты развития различных НЯ статистически значимых отличий не выявлено. Большинство НЯ были связаны с проявлениями основного заболевания – МВ. Наиболее часто регистрировались НЯ в следующих категориях: инфекционные и паразитарные заболевания (42,0 %), лабораторные и инструментальные данные (36,0 %), нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (25,0 %) и со стороны желудочно-кишечного тракта (8,0 %). У большинства больных зарегистрированы НЯ I или II степени тяжести.

Только при 9 НЯ, зарегистрированных у 6 (6,0 %) пациентов, отмечена связь с применением исследуемого или референтного препаратов (т. е. являлись нежелательными реакциями – НР). С применением препарата Тигераза® связаны обострение хронического бронхолегочного процесса при МВ, уменьшение ОФВ₁ и дисфония. С применением препарата Пульмозим® были связаны кашель, дисфония, диспноэ, боль в ротоглотке, увеличение объема отделяемой мокроты и сухие хрипы. Доля НР в обеих группах лечения была одинаковой и составила 6,0 %. Статистически значимых отличий между группами лечения по числу НР не отмечено. Все зарегистрированные в исследовании НР являлись ожидаемыми.

В настоящем исследовании летальные исходы не зарегистрированы. Зарегистрированы 8 СНЯ, при которых потребовалась госпитализация ($n = 7$) – сахарный диабет, обострение хронического бронхолегочного процесса при МВ ($n = 4$), пневмония ($n = 2$) и пневмоторакс. Наиболее часто у пациентов 2 групп лечения наблюдались обострения хронического бронхолегочного процесса при МВ, при которых требовалось парентеральное введение антибактериальных препаратов в условиях стационара. Только 1 СНЯ, зарегистрированное в 1-й группе (обострение хронического бронхолегочного процесса при МВ), было расценено как имевшее возможную связь с применением исследуемого препарата, остальные СНЯ либо были не связаны с применением препарата, либо эта связь была сомнительной.

За время исследования у 10 (20,0 %) из 50 пациентов 1-й группы и 8 (16,0 %) из 50 – 2-й группы отмечалось образование антител иммуноглобулина (Ig) класса М к препарату дорназа альфа: у 3 (6,1 %) из 49 пациентов 1-й группы и 4 (8,0 %) из 50 пациентов 2-й – через 8 нед. терапии; у 8 (16,3 %) из 49 больных 1-й группы и 8 (16,0 %) из 50 пациентов 2-й группы – через 24 нед. терапии. Наличие антител не оказывало влияния на эффективность терапии, риск иммунного ответа не повышался. Антитела к препа-

рату дорназа альфа классов Е и G за весь период исследования не определялись ни в одной из групп лечения. Статистически значимых отличий между группами по частоте обнаружения антилекарственных антител к препарату дорназа альфа не отмечено ($p > 0,05$).

По данным проведенного исследования показано, что у взрослых больных МВ с показателем ≥ 40 %_{долж.} ОФВ₁ ≤ 100 %_{долж.} эффективность, безопасность, иммуногенность и ФК-параметры исследуемого или референтного препаратов при их длительном применении в составе комплексной терапии заболевания были сопоставимы.

Динамика показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ на фоне лечения исследуемым или референтным препаратом была схожей. Средние значения изменения этих показателей через 24 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем были отрицательными, т. е. наблюдалось снижение средних значений ОФВ₁ и ФЖЕЛ в обеих группах лечения, расцененное как клинически и прогностически незначимое. В 1-й группе снижение среднего значения ОФВ₁ составило 1,3 %, во 2-й – 1,9 %. Согласно опубликованным данным, минимальной величиной снижения ОФВ₁, имеющей клиническое и прогностическое значение, является 10 %; показано, что лица, у которых в течение 1 года терапии снижение ОФВ₁ составило ≥ 10 %_{исх.}, имеют худший прогноз в отношении дальнейшего снижения функциональных показателей легких и развития инфекционных осложнений [22, 23]. В рамках настоящего исследования указанный 10%-ный порог не был достигнут даже при оценке снижения средних значений ОФВ₁ по нижним границам 95%-го ДИ для изменения ОФВ₁, которые в 1-й и 2-й группах составили –4,1 и –4,7 % соответственно.

Показано, что исследуемый препарат является безопасным и хорошо переносится пациентами с МВ. Доля НР в обеих группах лечения была одинаковой и составила 6,0 %; 1 СНЯ (обострение хронического бронхолегочного процесса при МВ) расценено как имевшее возможную связь с применением указанного препарата, однако при этом следует отметить, что обострение хронического бронхолегочного процесса является типичным проявлением МВ.

Заключение

При длительной терапии пациентов с МВ исследуемым или референтным препаратами статистически значимых различий по первичной и вторичным конечным точкам эффективности в группах лечения в обеих изучаемых популяциях (FAS и PP) не выявлено.

Концентрации препарата дорназа альфа в образцах мокроты пациентов на фоне терапии исследуемым или референтным препаратами статистически значимо не различались. При межгрупповом сравнении ФК-параметров (C_{max} , AUC_{0-t} , T_{max}) статистически значимых отличий также не отмечено.

Сопоставимым являлся также профиль безопасности исследуемого и референтного препаратов. В ходе исследования частота выявления антител к препарату дорназа альфа в группах лечения была сходной; при образовании антител снижения эффективности и безопасности терапии не установлено.

На основании результатов проведенного клинического исследования сделано заключение о том, что препарат Тигераза® (АО «Генериум», Россия) является биологическим аналогом препарата Пульмозим® (Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария).

Благодарности

Клиническое исследование и публикация осуществлены при финансовой и организационной поддержке компании АО «Генериум».

Acknowledgements

The clinical trial and the publication were sponsored by JSC «Generium».

Литература

- Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранова Н.И., ред. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия: Национальный консенсус. М.: Боргес; 2016. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf
- Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., Ашерова И.К. и др. Молекулярные основы создания новых лекарственных средств при муковисцидозе. *Медицинская генетика*. 2013; 12 (138): 3–13.
- Mall M.A., Hartl D. CFTR: cystic fibrosis and beyond. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (4): 1042–1054. DOI: 10.1183/09031936.00228013.
- Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год. М.: Медпрактика-М; 2019. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/10472_block_Registre_2017%20site.pdf
- Dodge J.A., Morison S., Lewist P.A. et al. Cystic fibrosis in the United Kingdom, 1968–1988: incidence, population and survival. *Paediatr. Perinatal Epidemiol.* 1993; 7 (2): 157–166. DOI: 10.1111/j.1365-3016.1993.tb00390.x.
- McCoy K., Hamilton S., Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. *Chest*. 1996; 110 (4): 889–895. DOI: 10.1378/chest.110.4.889.
- Kerem E., Reisman J., Corey M. et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1187–1191. DOI: 10.1056/NEJM199204303261804.
- Döring G., Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2004; 3 (2): 67–91. DOI: 10.1016/j.jcf.2004.03.008.
- Konstan M.W., Wagener J.S., VanDevanter D.R. et al. Risk factors for rate of decline in FEV₁ in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (5): 405–411. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.03.009.
- Rosenfeld M., Gibson R.L., McNamara S. et al. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 32 (5): 356–366. DOI: 10.1002/ppul.1144.
- Симонова О.И., Лукина О.Ф. Дорназа альфа в России: 15 лет спустя. Эффективность препарата в базисной терапии у детей с муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (2): 132–138. DOI: 10.15690/vsp.v11i2.226.
- Aitken M.L., Burke W., McDonald G. et al. Recombinant human DNase inhalation in normal subjects and patients with cystic fibrosis: a phase 1 study. *JAMA*. 1992; 267 (14): 1947–1951. DOI: 10.1001/jama.1992.03480140073036.
- Dentice R., Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; (7): CD007923. DOI: 10.1002/14651858.CD007923.pub4.
- Fuchs I.U., Borowitz D.S., Christiansen D.H. et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 637–642. DOI: 10.1056/NEJM199409083311003.
- Ramsey B.W., Astley S.J., Aitken M.L. et al. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1993; 148 (1): 145–151. DOI: 10.1164/ajrccm/148.1.145.
- Ratjen F., Hartog C.M., Paul K. et al. Matrix metalloproteinases in BAL fluid of patients with cystic fibrosis and their modulation by treatment with dornase alpha. *Thorax*. 2002; 57 (11): 930–934. DOI: 10.1136/thorax.57.11.930.
- Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society standards of care: Best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 5 (13): 1: S23–42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
- Shah P.L., Bush A., Canny G.J. et al. Recombinant human DNase I in cystic fibrosis patients with severe pulmonary disease: a short-term, double-blind study followed by six months open-label treatment. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (6): 954–958.
- Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Шерман В.Д. и др. Дорназа альфа в терапии больных муковисцидозом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2019; 98 (6): 111–117.
- Иванов Р., Секарева Г., Кравцова О. и др. Правила проведения исследований биоаналогов лекарственных средств (биоаналогов). *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2014; (1): 21–36. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/pravila-provedeniya-issledovaniy-bioanalogov-yeh-lekarstvennyh-sredstv-bioanalogov/viewer>
- Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir. Med.* 1991; 85 (Suppl. 2): 25–31. DOI: 10.1016/s0954-6111(06)80166-6.
- Corey M., Edwards L., Levison H., Knowles M. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1997; 131 (6): 809–814. DOI: 10.1016/S0022-3476(97)70025-8.
- Heinzmann-Filho J.P., Pinto L.A., Marostica P.J., Donadio M.V. Variation in lung function is associated with worse clinical outcomes in cystic fibrosis. *J. Bras. Pneumol.* 2015; 41 (6): 509–515. DOI: 10.1590/s1806-37562015000000006.

Поступила 16.12.19

References

- Kondrat'eva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranova N.I., ed. [Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy: The national consensus]. Moscow: Borges; 2016 (in Russian).
- Kapranov N.I., Kondrat'eva E.I., Asherova I.K. et al. [The molecular fundamentals of new remedies creation for cystic fibrosis]. *Meditsinskaya genetika*. 2013; 12 (138): 3–13 (in Russian).
- Mall M.A., Hartl D. CFTR: cystic fibrosis and beyond. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (4): 1042–1054. DOI: 10.1183/09031936.00228013.

4. Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu. et al. [Register of the cystic fibrosis patients in the Russian Federation. 2017]. Moscow: Medpraktika-M; 2019 (in Russian).
5. Dodge J.A., Morison S., Lewist P.A. et al. Cystic fibrosis in the United Kingdom, 1968–1988: incidence, population and survival. *Paediatr. Perinatal Epidemiol.* 1993; 7 (2): 157–166. DOI: 10.1111/j.1365-3016.1993.tb00390.x.
6. McCoy K., Hamilton S., Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. *Chest.* 1996; 110 (4): 889–895. DOI: 10.1378/chest.110.4.889.
7. Kerem E., Reisman J., Corey M. et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1187–1191. DOI: 10.1056/NEJM199204303261804.
8. Döring G., Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2004; 3 (2): 67–91. DOI: 10.1016/j.jcf.2004.03.008.
9. Konstan M.W., Wagener J.S., VanDevanter D.R. et al. Risk factors for rate of decline in FEV₁ in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (5): 405–411. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.03.009.
10. Rosenfeld M., Gibson R.L., McNamara S. et al. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 32 (5): 356–366. DOI: 10.1002/ppul.1144.
11. Simonova O.I., Lukina O.F. [Dornase alfa in Russia: 15 years later. Efficacy of the drug in the basic treatment in children with cystic fibrosis]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2012; 11 (2): 132–139. DOI: 10.15690/vsp.v11i2.226 (in Russian).
12. Aitken M.L., Burke W., McDonald G. et al. Recombinant human DNase inhalation in normal subjects and patients with cystic fibrosis: a phase I study. *JAMA.* 1992; 267 (14): 1947–1951. DOI: 10.1001/jama.1992.03480140073036.
13. Dentice R., Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; (7): CD007923. DOI: 10.1002/14651858.CD007923.pub4.
14. Fuchs I.U., Borowitz D.S., Christiansen D.H. et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 637–642. DOI: 10.1056/NEJM199409083311003.
15. Ramsey B.W., Astley S.J., Aitken M.L. et al. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1993; 148 (1): 145–151. DOI: 10.1164/ajrccm/148.1.145.
16. Ratjen F., Hartog C.M., Paul K. et al. Matrix metalloproteinases in BAL fluid of patients with cystic fibrosis and their modulation by treatment with dornase alpha. *Thorax.* 2002; 57 (11): 930–934. DOI: 10.1136/thorax.57.11.930.
17. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society standards of care: Best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 5 (13): 1: S23–42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
18. Shah P.L., Bush A., Canny G.J. et al. Recombinant human DNase I in cystic fibrosis patients with severe pulmonary disease: a short-term, double-blind study followed by six months open-label treatment. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (6): 954–958.
19. Voronkova A.Yu., Kondrat'eva E.I., Sherman V.D. et al. [Dornasum alfa in treatment of patients with cystic fibrosis]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2019; 98 (6): 111–117.
20. Ivanov R., Sekareva G., Kravtsova O. et al. [The rules for similar biological medicinal products trials (biosimilars)]. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2014; (1): 21–36. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/pravila-provedeniya-issledovaniy-bioanalogov-lyekarstvennyh-sredstv-bioanalogov/viewer> (in Russian).
21. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir. Med.* 1991; 85 (Suppl. 2): 25–31. DOI: 10.1016/s0954-6111(06)80166-6.
22. Corey M., Edwards L., Levison H., Knowles M. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1997; 131 (6): 809–814. DOI: 10.1016/S0022-3476(97)70025-8.
23. Heinzmann-Filho J.P., Pinto L.A., Marostica P.J., Donadio M.V. Variation in lung function is associated with worse clinical outcomes in cystic fibrosis. *J. Bras. Pneumol.* 2015; 41 (6): 509–515. DOI: 10.1590/s1806-37562015000000006.

Received December 16, 2019