

Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов: клиническое применение и оценка эффективности терапии

А. Г. Солодовников^{1,2,*}, Е. Ю. Сорокина¹, Е. И. Морковин^{1,3,4}

¹ ООО «Статэндокс»,

ул. Белореченская, д. 34, к. 2, Екатеринбург, 620102, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Репина, д. 3, Екатеринбург, 620028, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

пл. Павших Борцов, д. 1, Волгоград, 400131, Российская Федерация

⁴ Государственное бюджетное учреждение «Волгоградский медицинский научный центр», пл. Павших Борцов, д. 1, Волгоград, 400131, Российская Федерация

Резюме. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, или первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП), — орфанное заболевание, сопровождающееся тромбоцитопенией. Одним из новых и перспективных методов лечения ИТП в последние годы стало использование агонистов рецепторов тромбопоэтина (ТПО), сфера применения которых стремительно расширяется, что делает перспективной разработку не только оригинальных препаратов, но и воспроизведенных или биоподобных препаратов из данной группы. Цель работы — оценка роли агонистов рецепторов ТПО в терапии ИТП, методологических подходов к их разработке и приемлемости использования показателя количества тромбоцитов в качестве фармакодинамического маркера при проведении исследований биологической эквивалентности лекарственных средств из группы пептидных агонистов рецепторов ТПО у здоровых добровольцев. При изучении новых препаратов для лечения тромбоцитопении проводят сравнительные клинические исследования в параллельных группах длительностью около года. Стандартный подход к исследованиям биоэквивалентности, основанный на результатах сравнительных исследований фармакокинетики, может быть применен при регистрации воспроизведенных лекарственных средств, относящихся к непептидным агонистам ТПО, в то время как для пептидных агонистов ТПО актуальны специфические требования, предъявляемые к биоподобным препаратам. При этом орфанный статус ИТП, существенно ограничивающий возможный размер исследуемой популяции, не влияет на стратегию разработки и дизайн необходимых исследований. В отсутствие общепризнанных суррогатных биомаркеров эффективности, как правило, требуется подтверждение сопоставимой клинической эффективности биоподобного и референтного лекарственного препарата в рандомизированном параллельном, предпочтительно двойном слепом сравнительном исследовании. С другой стороны, подтверждение клинической сопоставимости биоподобного и референтного препаратов возможно в рамках сравнительных фармакодинамических исследований, если выбранный биомаркер является валидным и общепринятым суррогатным маркером и соотносится с клиническим исходом у пациентов. В обзоре показано, что так как количество тромбоцитов является ключевым критерием как диагностики, так и эффективности лечения заболеваний, сопровождающихся снижением тромбоцитов, уровень тромбоцитов может быть использован как фармакодинамический маркер в исследованиях биологической эквивалентности биоподобных лекарственных средств из группы пептидных агонистов рецепторов ТПО. Сделан вывод о том, что подобные исследования можно проводить с участием здоровых добровольцев, а не пациентов с соответствующим заболеванием, возможности по включению которых в клиническое исследование ограничены из-за орфанного статуса ИТП.

Ключевые слова: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; тромбоцитопения; агонисты тромбопоэтиновых рецепторов; клиническая разработка; ромиплостим

Для цитирования: Солодовников АГ, Сорокина ЕЮ, Морковин ЕИ. Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов: клиническое применение и оценка эффективности терапии. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(4):236–243. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-4-236-243>

* **Контактное лицо:** Солодовников Александр Геннадьевич; asolodovnikov@standdocs.com

Thrombopoietin Receptor Agonists: Clinical Use and Evaluation of Treatment Efficacy

A. G. Solodovnikov^{1,2,*}, E. Yu. Sorokina¹, E. I. Morkovin^{1,3,4}

¹ Standdocs LLC,

34/2 Belorechenskaya St., Ekaterinburg 620102, Russian Federation

² Ural State Medical University,

3 Repina St., Ekaterinburg 620028, Russian Federation

³ Volgograd State Medical University,

1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131, Russian Federation

⁴ Volgograd Medical Research Centre,

1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131, Russian Federation

Abstract. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), or primary immune thrombocytopenia, is an orphan disease associated with thrombocytopenia. One of the most recent and promising approaches to ITP treatment is the use of thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs). The scope of TPO-RA use is expanding rapidly, which stimulates the development of both innovator and generic (or biosimilar) medicines. The aim of the paper was to assess TPO-RA role in ITP treatment, methodological approaches to TPO-RA development, and feasibility of using the platelet count as a pharmacodynamic marker in bioequivalence studies of peptide TPO-RAs in healthy volunteers. Clinical development of new medicines for the treatment of thrombocytopenia includes comparative, parallel-group trials lasting about a year. The standard approach to bioequivalence studies, which is based on the results of comparative pharmacokinetic studies, can be used in marketing authorisation applications for generic non-peptide TPO agonists, while peptide TPO agonists have to comply with specific requirements for biosimilar products. The orphan status of ITP does not affect the development strategy and study design, but it limits the number of patients that could be included into the study. In the absence of valid surrogate biomarkers of efficacy, demonstration of comparable clinical efficacy of the biosimilar and reference drug is usually required in a randomised, parallel, preferably double-blind comparative study. On the other hand, clinical comparability of the biosimilar and reference drug can also be demonstrated in comparative pharmacodynamic studies, if the selected biomarker is a well-established and valid surrogate marker which correlates with patient clinical outcome. Platelet count is a key parameter in both diagnosis of diseases associated with low platelet levels and assessment of treatment efficacy. Therefore, it can be used as a pharmacodynamic marker in bioequivalence studies of biosimilar peptide TPO-RAs. It was concluded that such studies could be performed in healthy volunteers, and not in patients, whose participation in clinical trials is limited due to the orphan status of ITP.

Key words: idiopathic thrombocytopenic purpura; thrombocytopenia; thrombopoietin receptor agonists; clinical development; romiplostim

For citation: Solodovnikov AG, Sorokina EYu, Morkovin EI. Thrombopoietin receptor agonists: clinical use and evaluation of treatment efficacy. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(4):236–243. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-4-236-243>

* **Corresponding author:** Alexander Solodovnikov; asolodovnikov@statandocs.com

Тромбоцитопения представляет собой снижение содержания тромбоцитов в крови до уровня менее $150 \times 10^9/\text{л}$. По степени выраженности традиционно выделяют легкую ($(100-150) \times 10^9/\text{л}$), средней степени тяжести ($(50-99) \times 10^9/\text{л}$) и тяжелую (менее $50 \times 10^9/\text{л}$) тромбоцитопению [1]. Причинами тромбоцитопении могут быть снижение продукции тромбоцитов в костном мозге, усиленное их разрушение, секвестрация в селезенке и гемодилюция [2]. Распространенность тромбоцитопении в клинической практике достаточно высока. В частности, данный симптом отмечают у 26% пациентов, получающих интенсивную терапию в реанимационных отделениях, и у 11,6% беременных [1, 3]. По мере снижения количества тромбоцитов у пациентов повышается риск кровотечений. Наиболее сильная корреляция между риском кровотечений и числом тромбоцитов определяется при снижении количества последних ниже $10 \times 10^9/\text{л}$ [4]. При содержании тромбоцитов $(10-30) \times 10^9/\text{л}$ у пациентов возникают кровотечения при незначительных травмах, а снижение до уровня менее $5 \times 10^9/\text{л}$ может приводить к спонтанным кровотечениям [5].

Одним из заболеваний, сопровождающихся тромбоцитопенией, является идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, или первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП), входящая в перечень редких (орфанных) заболеваний¹. Согласно А.Л. Меликян и соавт., заболеваемость ИТП в отдельных регионах России составляет от 1,4 до 4,2 на 100 тысяч взрослого населения в год [6]. Ключевым критерием для диагностики заболевания признана тромбоцитопения (уровень

тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$), однако терапевтические подходы к пациентам с ИТП, описанные в рекомендациях, разработанных Национальным гематологическим обществом², нацелены на то, чтобы поддерживать содержание тромбоцитов на «безопасном» уровне (не менее $50 \times 10^9/\text{л}$), достаточном для купирования геморрагического синдрома. В случаях, когда количество тромбоцитов составляет $(30-50) \times 10^9/\text{л}$, лечение проводят только при наличии геморрагических проявлений, в то время как более низкий уровень тромбоцитов требует проведения патогенетической терапии. Выбор конкретных линий терапии ИТП зависит не только от количества тромбоцитов и наличия геморрагического синдрома, но и от ряда индивидуальных факторов: возраста больного, длительности заболевания, факторов риска (наличия артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки). Основные способы патогенетической терапии ИТП включают применение кортикостероидов, внутривенное введение высоких доз иммуноглобулина G, спленэктомия, а также использование стимуляторов тромбопоэза — агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (ТПО) [6, 7].

Препараты агонистов рецепторов ТПО, появившиеся сравнительно недавно, позволяют улучшить прогноз ИТП, поскольку их применение снижает необходимость в кортикостероидах и уменьшает потребность в спленэктомии, что увеличивает продолжительность и качество жизни пациентов с ИТП [6, 7]. Несмотря на возможные перспективы, широкому применению агонистов рецепторов ТПО может

¹ Перечень редких (орфанных) заболеваний. Министерство здравоохранения Российской Федерации. <https://minzdrav.gov.ru/documents/8048-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>

² Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2018.

препятствовать их высокая стоимость, обусловленная необходимостью существенных финансовых вложений при разработке инновационных препаратов для лечения орфанных заболеваний. Таким образом становится актуальной разработка воспроизведенных антагонистов рецепторов ТПО, появление которых способствовало бы повышению доступности для пациентов современных методов терапии ИТП. Классические подходы, применяющиеся при разработке воспроизведенных лекарственных препаратов, основанные на сопоставлении фармакокинетических профилей воспроизведенного и референтного препаратов, неприменимы для биологических лекарственных препаратов, к которым относятся пептидные агонисты рецепторов ТПО, что требует использования подходов, основанных на подтверждении терапевтической (фармакодинамической) эквивалентности. Орфанный статус и сложности диагностики ИТП [8] ограничивают возможности включения в клинические исследования пациентов с данной патологией, что ведет к необходимости проведения подобных исследований с участием здоровых добровольцев.

Цель работы — оценка роли препаратов агонистов рецепторов ТПО в терапии ИТП, методологических подходов к их разработке и приемлемости использования показателя количества тромбоцитов в качестве фармакодинамического маркера при проведении исследований биоэквивалентности лекарственных средств из группы пептидных агонистов рецепторов ТПО у здоровых добровольцев.

РОЛЬ АГОНИСТОВ ТРОМБОПОЭТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ТЕРАПИИ ТРОМБОЦИТОПЕНИЙ

Поддержание уровня тромбоцитов может быть достигнуто терапевтическим или профилактическим способом [1]. Терапевтическое воздействие направлено на восполнение количества тромбоцитов при активном кровотечении. Эффективность трансфузии тромбоконцентрата, способной немедленно восполнить пул тромбоцитов, ограничена периодом полужизни тромбоцитов, который может существенно сокращаться при развитии рефрактерности к трансфузии [9]. Трансфузии тромбоконцентрата для лечения ИТП из-за риска аллоиммунизации можно применять лишь при массивном некупируемом кровотечении³. Поэтому схемы терапии ИТП, как правило, включают применение высоких доз иммуноглобулина G и спленэктомии, однако данные способы лечения используют при уровне тромбоцитов $(30-50) \times 10^9/\text{л}$ при наличии геморрагического синдрома или в случаях, когда данный показатель становится ниже $20 \times 10^9/\text{л}$ независимо от наличия геморрагий [6, 7].

Поскольку агонисты рецепторов ТПО начинают существенно повышать уровень тромбоцитов лишь через несколько дней после введения, при активном кровотечении их применение неэффективно [1]. В то же время именно применение агонистов рецепторов ТПО стало новой тенденцией в профилактическом подходе к лечению ИТП.

Рецепторы ТПО расположены на всех клетках мегакариоцитарного ростка, а также на небольшом количестве стволовых клеток крови [10]. В среднем на поверхности тромбоцита находится 56 ± 17 рецепторов с аффинностью к эндогенному ТПО 163 ± 31 пмоль/л [11]. Связывание ТПО с его рецептором активирует сигнальный каскад, реализуемый при участии Янус-киназы, передатчика сигнала и активатора транскрипции и митоген-активируемой протеинкиназы, что приводит к дифференцированию стволовых клеток крови по пути мегакариоцитарного ростка, росту (увеличению размера и плоидности) и предупреждению апоптоза мегакариоцитов (рис. 1). Таким образом, в конечном счете увеличивается количество тромбоцитов [12, 13].

После выделения молекулы эндогенного ТПО в 1994 г. различные исследовательские группы начали активно синтезировать экзогенные агонисты рецепторов ТПО, некоторые из которых были зарегистрированы в Российской Федерации (рис. 2). К основным преимуществам агонистов ТПО можно отнести благоприятный профиль безопасности препаратов и хорошую эффективность. Агонисты рецепторов ТПО первого поколения представляют собой рекомбинантные формы эндогенного ТПО: один из препаратов является точной копией эндогенного тромбопоэтина (Shenyang Sunshine, Китай), разработка другого препарата — пегилированного рекомбинантного ТПО (Amgen Inc., США) — началась в 1995 г., но была остановлена из-за формирования перекрестно реагирующих нейтрализующих антител к эндогенному ТПО и развития тяжелой амегакариоцитарной тромбоцитопении у добровольцев [14]. Затем появились препараты второго поколения, которые можно разделить на пептидные и непептидные соединения. Пептидные агонисты тромбопоэтиновых рецепторов отличаются меньшей, чем у эндогенного тромбопоэтина, длиной молекулы: в их структуру должен быть включен белок-носитель, обеспечивающий димеризацию. В настоящее время зарегистрирован лишь один пептидный агонист тромбопоэтиновых рецепторов — ромиплостим (США) [15]. Непептидные агонисты рецепторов ТПО представляют собой малые молекулы. Первым препаратом из данной группы, одобренным Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA), был элтромбопаг

³ Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2018.

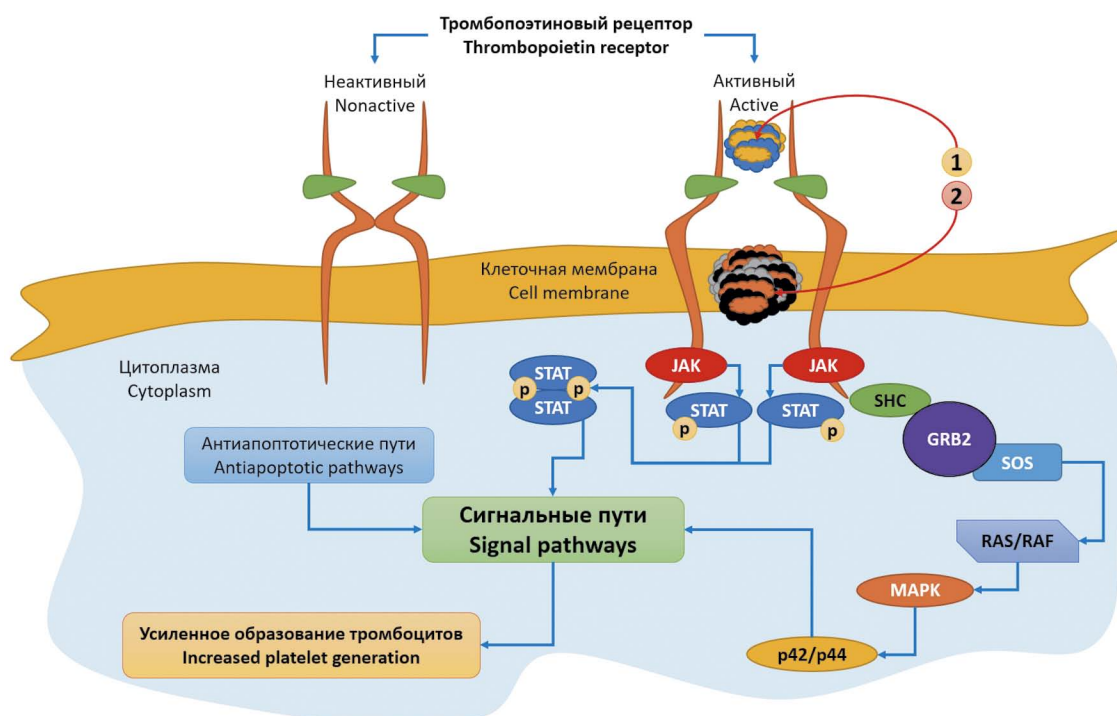


Рис. 1. Механизм действия тромбопоэтина и экзогенных агонистов тромбопоэтиновых рецепторов.

1 — тромбопоэтин и ромиплостим; 2 — элтромбопаг, аватромбопаг, лусутромбопаг; JAK — Янус-киназа; STAT — передатчик сигнала и активатор транскрипции; P — фосфорилирование; SHC — киназа семейства Src; GRB2 — связанный с рецептором фактора роста белок 2; SOS — фактор обмена гуаниновых нуклеотидов; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; RAS/RAF — компоненты сигнального пути, активирующего MAPK; p42/p44 — виды MAPK.

Fig. 1. Mechanism of action of thrombopoietin and exogenous thrombopoietin receptor agonists.

1—thrombopoietin and romiplostim; 2—eltrombopag, avatrombopag, lusutrombopag; JAK—Janus kinase; STAT—signal transducer and activator of transcription; P—phosphorylation; SHC—Src family kinase; GRB2—growth factor receptor-bound protein 2; SOS—guanine nucleotide exchange factor; MAPK—mitogen-activated protein kinase; RAS/RAF—components of the signal pathway that activates MAPK; p42/p44—types of MAPK.

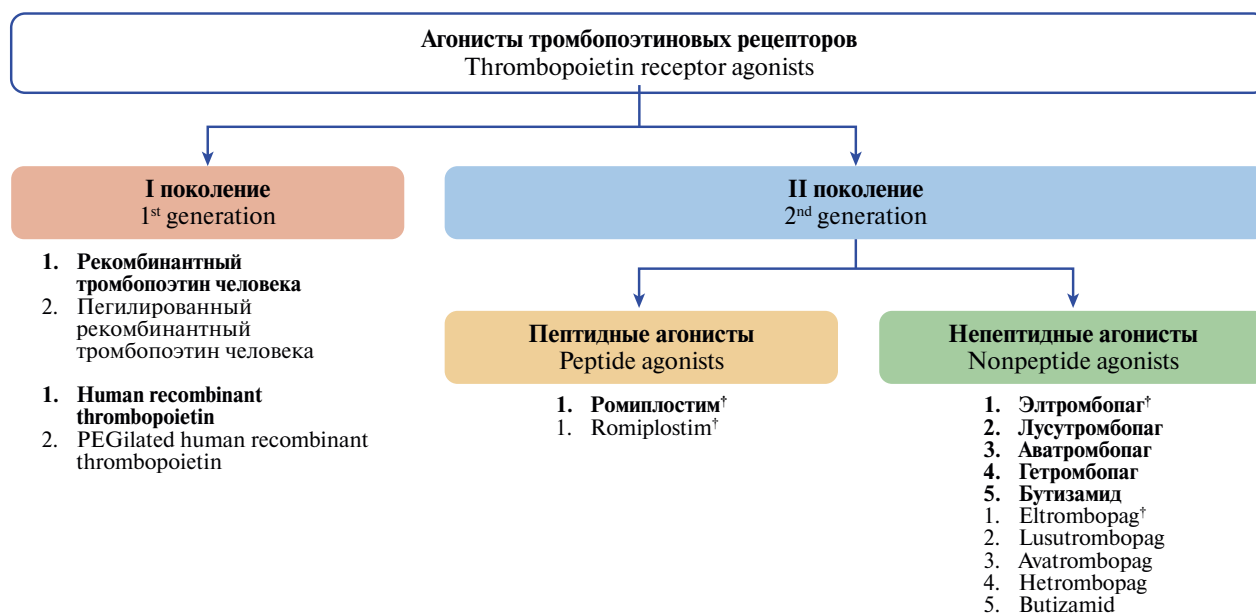


Рис. 2. Классификация агонистов тромбопоэтиновых рецепторов.

† — препараты, зарегистрированные на территории Российской Федерации.

Fig. 2. Classification of thrombopoietin receptor agonists.

† products registered in the Russian Federation.

(Великобритания, Швейцария), зарегистрированный в 2008 г. Два других — аватромбопаг (США) и лусутромбопаг (Япония) — были зарегистрированы в США в 2018 г.⁴

Фармакодинамические эффекты агонистов ТПО зависят от используемой дозы. Напротив, время достижения эффекта от нее не зависит, что обусловлено способностью лекарственных средств из данной группы связываться с рецептором ТПО мегакариоцитов: активация данного рецептора приводит к стимулированию тромбопоэза и увеличению количества тромбоцитов в крови⁵. В частности, у здоровых добровольцев (мужчины в возрасте 19–49 лет) однократное подкожное или внутривенное введение ромиплостима приводило к дозозависимому повышению уровня тромбоцитов, которое было наиболее существенным на 13–15 сут с момента введения исследуемого препарата [16].

Наиболее выраженный ответ отмечали у здоровых добровольцев, которым однократно подкожно вводили ромиплостим в дозе 2 мкг/кг, на 13 сут с момента введения; при этом уровень тромбоцитов повышался в 1,5 раза и более (от $(216 \pm 46) \times 10^9$ до $(532 \pm 153) \times 10^9$ /л). Повышение уровня тромбоцитов было кратковременным: к 28 сут от начала исследования содержание тромбоцитов в крови добровольцев из всех групп возвращалось к исходному уровню [16].

Аналогичным образом ромиплостим влияет на уровень тромбоцитов и при выраженной тромбоцитопении. Согласно Y. Shirasugi и соавт., характер изменения количества тромбоцитов у пациентов с ИТП (средняя длительность заболевания — 10,3 года) и исходным уровнем тромбоцитов менее 50×10^9 /л (в среднем — $11,8 \times 10^9$ /л), получавших ромиплостим в дозах 1, 3 или 6 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю ($n = 4$ в каждой из групп), был дозозависим [17]. Максимальный прирост содержания тромбоцитов в периферической крови на фоне применения ромиплостима в низкой, средней или высокой дозе достиг $(44 \pm 24,6) \times 10^9$ /л, $(145,8 \pm 80,8) \times 10^9$ /л и $(374,3 \pm 202,1) \times 10^9$ /л. Время максимального ответа существенно не зависело от дозы и составляло 11,5–14 сут от начала терапии. Таким образом, как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с ИТП ромиплостим дозозависимо стимулирует тромбопоэз, а время достижения максимального эффекта может напрямую зависеть от фармакокинетики действующего вещества.

Агонисты рецепторов ТПО в первую очередь предназначены для увеличения количества тромбо-

цитов у пациентов с персистирующей ИТП (в качестве препаратов второй линии). Данное показание к применению зарегистрировано для рекомбинантного тромбопоэтина, ромиплостима и элтромбопага⁶. Аватромбопаг успешно прошел исследование III фазы (NCT01438840)⁷, однако на данный момент ИТП в качестве показания для применения еще не зарегистрирована, а лусутромбопаг завершил только исследование II фазы у пациентов с ИТП. Другими показаниями для применения препаратов данной группы являются тромбоцитопения у пациентов с гепатитом С, которым показана терапия интерферонсодержащими схемами (показание для применения элтромбопага), апластическая анемия при отсутствии ответа на иммуносупрессивную терапию (показание для применения элтромбопага), тромбоцитопения вследствие хронической печеночной недостаточности перед инвазивными вмешательствами (показание для применения аватромбопага и лусутромбопага). На данный момент эффективность и безопасность препаратов из данной группы также изучают у пациентов с тромбоцитопенией при химиотерапии солидных опухолей (NCT03937154), при миелоаблативной химиотерапии (NCT03701217), после трансплантации костного мозга (NCT01980030, NCT03437603, NCT03902041).

Агонисты рецепторов ТПО не используют для нормализации уровня тромбоцитов, так как они потенциально могут увеличивать риск развития тромбозов. В клиническом исследовании применения элтромбопага у пациентов с печеночной недостаточностью на фоне цирроза печени риск портального тромбоза был выше в группе пациентов, получавших исследуемый препарат: отношение шансов составило 3,04 (95% доверительный интервал: 0,62–14,82), при этом у 5 из 6 пациентов с портальным тромбозом уровень тромбоцитов был выше 200×10^9 /л [18]. Пациенты с ИТП более склонны к венозным и артериальным тромбозам, поэтому рекомендуется контролировать количество тромбоцитов у этих пациентов на уровне не выше 200×10^9 /л. В то же время применение агонистов рецепторов ТПО не приводило к увеличению риска тромбозов у пациентов с ИТП [19, 20]. Более того, B. Wang и соавт., опубликовавшие результаты исследования фармакодинамики ромиплостима у 48 здоровых добровольцев, нежелательных явлений данного типа также не регистрировали [16].

При лечении ИТП дозы агонистов рецепторов ТПО титруют в соответствии с текущим уровнем тромбоцитов. Общая схема выглядит следующим

⁴ FDA Drug Approvals Databases. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases>

⁵ Nplate — Product Information. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nplate-epar-product-information_en.pdf

⁶ Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2018.

⁷ Здесь и далее в скобках указаны идентификаторы исследований на сайте <https://clinicaltrials.gov/>

образом: при уровне тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ дозу препарата увеличивают, при $(50-200) \times 10^9/\text{л}$ поддерживают постоянную дозу, а при увеличении содержания тромбоцитов более $200 \times 10^9/\text{л}$ дозу агонистов рецепторов ТПО снижают. Эффективность терапии также оценивают исходя из уровня тромбоцитов у пациентов:

1) полный ответ: количество тромбоцитов $100 \times 10^9/\text{л}$ и более при двух измерениях с интервалом в 7 дней, кровотечения отсутствуют;

2) ответ на терапию: количество тромбоцитов $30 \times 10^9/\text{л}$ и более и двукратное увеличение количества тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем, кровотечения отсутствуют;

3) отсутствие ответа: количество тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ или менее чем двукратное увеличение количества тромбоцитов от исходного уровня или наличие кровотечений;

4) потеря полного ответа: количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ при двух измерениях с интервалом в сутки и/или наличием кровотечений;

5) потеря ответа: количество тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ или менее чем двукратное увеличение количества тромбоцитов от исходного уровня или наличие кровотечений. Уровень тромбоцитов должен быть измерен двукратно с минимальным интервалом в одни сутки [21].

При лечении препаратами агонистов рецепторов ТПО при определении эффективности терапии необходимо ориентироваться на пороговый уровень тромбоцитов, составляющий $50 \times 10^9/\text{л}$ [20, 22], превышение которого в ряде клинических исследований сопровождалось минимальным риском спонтанных кровотечений 2–4-й степени [4, 23, 24]. Напротив, при уровне тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ риск спонтанных кровотечений 2–4-й степени был наибольшим [25]. Аналогичные конечные точки указаны и в Руководстве Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) в качестве валидных конечных точек эффективности в клинических исследованиях агонистов ТПО⁸. Таким образом, уровень тромбоцитов вне зависимости от способов коррекции тромбоцитопении можно рассматривать в качестве надежного и общепризнанного фармакодинамического маркера эффективности, изменения которого соотносятся с исходом у пациентов в такой степени, что подтверждение аналогичного влияния на биомаркер будет обеспечивать аналогичное влияние на клинический исход.

⁸ European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia. EMA/CHMP/153191/2013.

⁹ Там же.

¹⁰ Там же.

¹¹ Энплейт, порошок для приготовления раствора для подкожного введения (регистрационное удостоверение ЛСР-007739/09) https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=796c0c8a-23aa-4a73-abb4-bf9e0e94ae3b&t=

¹² Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

¹³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

ВОЗМОЖНЫЕ ПОДХОДЫ К КЛИНИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКЕ АГОНИСТОВ ТРОМБОПОЭТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Согласно Руководству ЕМА⁹, при изучении новых препаратов для лечения тромбоцитопении проводят сравнительные исследования в параллельных группах длительностью около года (6 мес. терапии и до 6 мес. периода наблюдения). При этом возможна оценка длительности ремиссии в периоде наблюдения: в Руководстве ЕМА подобные конечные точки обозначены как потеря клинического ответа (снижение уровня тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ или возникновение кровотечения) и потеря ответа (снижение уровня тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$, снижение их количества в 2 раза по сравнению с исходным или возникновение кровотечения)¹⁰.

Стандартный подход к исследованиям биоэквивалентности, основанный на результатах сравнительных исследований фармакокинетики, может быть применен для регистрации воспроизведенных лекарственных средств, относящихся к непептидным агонистам ТПО, в то время как для пептидных агонистов ТПО, например ромиплостима, применимыми становятся специфические требования, предъявляемые к биоподобным препаратам. Несмотря на то что ромиплостим предназначен для лечения хронической ИТП¹¹, орфанный статус данного заболевания по российскому законодательству не влияет на стратегию разработки, объем и дизайн необходимых исследований препарата¹². Согласно Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии¹³, при регистрации орфанных препаратов необходимо обосновать причины, по которым невозможно предоставить полную информацию о результатах доклинических и клинических исследований, но руководства по их разработке не опубликованы.

При отсутствии валидных суррогатных биомаркеров эффективности, как правило, необходимо подтверждение сопоставимой клинической эффективности биоподобного и референтного лекарственного препарата в рандомизированном параллельном, предпочтительно двойном слепом сравнительном исследовании. Исследуемая популяция должна отражать зарегистрированное показание к применению референтного лекарственного препарата и быть чувствительной к выявлению потенциальных различий

между биоподобным и референтным лекарственным препаратом¹⁴.

Регистрационные исследования ромиплостима включали как минимум две субпопуляции (в зависимости от проведения спленэктомии в анамнезе) [20, 26, 27]. Согласно Руководству ЕМА¹⁵ и Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у взрослых¹⁶ при стратификации нужно учитывать исходный уровень тромбоцитопении (менее $30 \times 10^9/\text{л}$ и $(30-50) \times 10^9/\text{л}$), сопутствующее лечение (стероиды, азатиоприн, даназол, циклоспорин, микофенолата мофетил), предыдущую терапию, а также проведение спленэктомии в анамнезе (то есть наличие рефрактерной ИТП). Помимо этого, необходима стратификация в соответствии с клинической формой ИТП: персистирующей (3–12 мес.), хронической (более 12 мес.) или рефрактерной (потеря клинического эффекта после спленэктомии).

Необходимый клинический ответ на применение препарата — поддержание уровня тромбоцитов не менее $50 \times 10^9/\text{л}$ ($(50-200) \times 10^9/\text{л}$). В соответствии с методологией исследований оригинального препарата первичная конечная точка (при длительности терапии 24 недели) представляла собой количество пациентов со стойким тромбоцитарным ответом ($(50-200) \times 10^9/\text{л}$) в течение 6 и более недель из последних 8 недель терапии. Данную конечную точку применяли как в отношении пациентов, перенесших спленэктомию, так и в отношении пациентов с сохраненной селезенкой [20].

С другой стороны, подтверждение клинической сопоставимости биоподобного и референтного препаратов возможно в рамках сравнительных фармакодинамических исследований, если выбранный биомаркер является общепринятым суррогатным маркером и соотносится с исходом терапии у пациентов¹⁷. Механизм действия ромиплостима основан на его способности связываться с рецептором ТПО мегакариоцитов. Действие на данный рецептор приводит к стимулированию тромбопоэза и увеличению количества тромбоцитов в крови¹⁸, поэтому количество тромбоцитов можно рассматривать в качестве надежного суррогатного биомаркера для стимуляторов тромбопоэза, что также отражено в Руководстве ЕМА по клиническому исследованию препаратов для лечения тромбоцитопении¹⁹. Следовательно,

при подтверждении эквивалентного влияния биоподобного и референтного препаратов на уровень тромбоцитов возможно сделать выводы об аналогичном влиянии препаратов на клинический исход заболевания. Таким образом, при разработке биоподобного препарата ромиплостима представляется возможным проведение рандомизированного сравнительного клинического исследования фармакодинамической эквивалентности в параллельных группах у здоровых добровольцев после однократного подкожного введения препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При любом способе коррекции тромбоцитопении уровень тромбоцитов представляет собой ключевой критерий как диагностики, так и эффективности лечения заболеваний (в частности, первичной иммунной тромбоцитопении), сопровождающихся снижением уровня тромбоцитов. В качестве надежного и общепризнанного фармакодинамического маркера эффективности препарата возможно рассматривать уровень тромбоцитов, изменение которого соотносится с исходом у пациентов в такой степени, что подтверждение влияния на биомаркер будет обеспечивать аналогичное влияние на клинический исход. Использование уровня тромбоцитов в качестве фармакодинамического маркера в исследованиях биоэквивалентности лекарственных препаратов из группы пептидных агонистов рецепторов тромбопоэтина удовлетворяет существующим регуляторным требованиям и позволяет проводить исследования данного типа с участием здоровых добровольцев. Это устраняет необходимость в длительных клинических исследованиях эффективности с участием пациентов, набор в которые может быть затруднен в связи с орфанным статусом первичной иммунной тромбоцитопении.

Вклад авторов. Все авторы внесли равный вклад в поиск литературы и написание данного обзора; **А. Г. Солодовников** — идея разработки темы и обоснование актуальности работы, научное редактирование статьи; **Е. Ю. Сорокина** — планирование работы и постановка задачи; **Е. И. Морковин** — оформление рукописи и иллюстративного материала.

Authors' contributions. All the authors made equal contributions to literature review and writing of this paper; **Aleksandr G. Solodovnikov**—elaboration of the study idea and justification of its relevance, scientific editing of the paper; **Ekaterina Yu. Sorokina**—planning of the study and formulation of tasks; **Evgeny I. Morkovin**—formatting of the paper and preparation of the illustrative material.

¹⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

¹⁵ European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia. EMA/CHMP/153191/2013.

¹⁶ Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2018.

¹⁷ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

¹⁸ Nplate — Product Information. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nplate-epar-product-information_en.pdf

¹⁹ European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia. EMA/CHMP/153191/2013.

Благодарности. Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. This study was performed without any external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Williamson DR, Albert M, Heels-Ansdell D, Arnold DM, Lauzier F, Zarychanski R, et al. Thrombocytopenia in critically ill patients receiving thromboprophylaxis: frequency, risk factors, and outcomes. *Chest*. 2013;144(4):1207–15. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0121>
- Smock KJ, Perkins SL. Thrombocytopenia: an update. *Int J Lab Hematol*. 2014;36(3):269–78. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12214>
- Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013;121(1):38–47. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-448944>
- Slichter S. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfus Med Rev*. 2004;18(3):153–67. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2004.03.003>
- Gauer R, Braun MM. Thrombocytopenia. *Am Fam Physician*. 2012;85(6):612–22. PMID: 22534274
- Меликян АЛ, Егорова ЕК, Пустовая ЕИ, Колошейнова ТИ, Володичева ЕМ, Капорская ТС и др. Промежуточные результаты эпидемиологического исследования идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у взрослых в Российской Федерации. *Гематология и трансфузиология*. 2019;64(4):436–46. [Melikyan AL, Egorova EK, Pustovaya EI, Kolosheynova TI, Volodicheva EM, Kaporskaya TS, et al. Interim results of epidemiological study of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults in the Russian Federation: intermediate results. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology*. 2019;64(4):436–46 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-4-436-446>
- Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829–66. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966>
- Меликян АЛ, Пустовая ЕИ, Егорова ЕК, Калинина МВ, Колошейнова ТИ, Суборцева ИН и др. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений. *Онкогематология*. 2017;12(1):78–87. [Melikyan AL, Pustovaya EI, Egorova EK, Kalinina MV, Kolosheynova TI, et al. Differential diagnosis of thrombocytopenies. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2017;12(1):78–87 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2017-12-1-78-87>
- Рахмани АФ, Михайлова ЕА, Дубинкин ИВ, Калмыкова ОС, Галузяк ВС, Троицкая ВВ и др. Рефрактерность к трансфузиям донорских тромбоцитов у больных апластической анемией и гемобластомами. *Онкогематология*. 2018;13(2):62–72. [Rakhmani AF, Mikhaylova EA, Dubinkin IV, Kalmykova OS, Galuzyak VS, Troitskaya VV, et al. Refractoriness to donor platelets transfusion in patients with aplastic anemia and hemoblastosis. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2018;13(2):62–72 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-2-62-72>
- Debili N, Wendling F, Cosman D, Titeux M, Florindo C, Dusanter-Fourt I, et al. The Mpl receptor is expressed in the megakaryocytic lineage from late progenitors to platelets. *Blood*. 1995;85(2):391–401. PMID: 7529061
- Li J, Xia Y, Kuter DJ. Interaction of thrombopoietin with the platelet c-mpl receptor in plasma: binding, internalization, stability and pharmacokinetics. *Br J Haematol*. 1999;106(2):345–56. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1999.01571.x>
- Choi ES, Nichol JL, Hokom MM, Hornkohl AC, Hunt P. Platelets generated in vitro from proplatelet-displaying human megakaryocytes are functional. *Blood*. 1995;85(2):402–13. PMID: 7529062
- Zauli G, Vitale M, Falcieri E, Gibellini D, Bassini A, Celeghini C, et al. In vitro senescence and apoptotic cell death of human megakaryocytes. *Blood*. 1997;90(6):2234–43. PMID: 9310474
- Kuter DJ. Milestones in understanding platelet production: a historical overview. *Br J Haematol*. 2014;165(2):248–58. <https://doi.org/10.1111/bjh.12781>
- Cwirla SE, Balasubramanian P, Duffin DJ, Wagstrom CR, Gates CM, Singer SC, et al. Peptide agonist of the thrombopoietin receptor as potent as the natural cytokine. *Science*. 1997;276(5319):1696–9. <https://doi.org/10.1126/science.276.5319.1696>
- Wang B, Nichol J, Sullivan J. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(6):628–38. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2004.08.010>
- Shirasugi Y, Ando K, Hashino S, Nagasawa T, Kurata Y, Kishimoto Y, et al. A phase II, open-label, sequential-cohort, dose-escalation study of romiplostim in Japanese patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2009;90(2):157–65. <https://doi.org/10.1007/s12185-009-0361-y>
- Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, Mohsin A, Lee J-W, Andriulli A, et al. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2012;367(8):716–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110709>
- Severinsen MT, Engebjerg MC, Farkas DK, Jensen AØ, Nørgaard M, Zhao S, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2011;152(3):360–2. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08418.x>
- Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9610):395–403. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60203-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60203-2)
- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190–207. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302984>
- Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood*. 2017;130(23):2527–36. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-748707>
- Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, Kahan BC, Dyer C, Choo L, et al. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2013;368(19):1771–80. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212772>
- Stanworth SJ, Dyer C, Choo L, Bakrania L, Coppleson A, Llewellyn C, et al. Do all patients with hematologic malignancies and severe thrombocytopenia need prophylactic platelet transfusions? Background, rationale, and design of a clinical trial (trial of platelet prophylaxis) to assess the effectiveness of prophylactic platelet transfusions. *Transfus Med Rev*. 2010;24(3):163–71. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2009.11.002>
- Wood EM, Hudson C, Estcourt L, Johnson R, Stanworth SJ. Risk factors for bleeding: a modelling analysis of the TOPPS randomized controlled trial of prophylactic platelet transfusion. *Blood*. 2014;124(21):1551. <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.1551.1551>
- Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009;113(10):2161–71. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-150078>
- Cines DB, Wasser J, Rodeghiero F, Chong BH, Steurer M, Provan D, et al. Safety and efficacy of romiplostim in splenectomized and non-splenectomized patients with primary immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2017;102(8):1342–51. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.161968>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Солодовников Александр Геннадьевич, канд. мед. наук, доцент. *Alexander G. Solodovnikov*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4564-2168>

Сорокина Екатерина Юрьевна. *Ekaterina Yu. Sorokina*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3557-6224>

Морковин Евгений Игоревич, канд. мед. наук, доцент. *Evgeny I. Morkovin*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7119-3546>

Статья поступила 15.10.2020

После доработки 20.11.2020

Принята к печати 04.12.2020

Article was received 15 October 2020

Revised 20 November 2020

Accepted for publication 4 December 2020