Клиническая онкогематология. 2020;13(3):346–53

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

Clinical oncohematology. 2020;13(3):346–53

ONCO clinical HEMATOLOGY

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

MYELOID TUMORS

Фармакокинетика, безопасность и переносимость первого отечественного дженерика анагрелида в сравнении с референтным препаратом

С.К. Зырянов[1,2], В.В. Чистяков[1], О.И. Бутранова[1], Е.С. Степанова[1], О.Г. Потанина[1], Р.А. Абрамович[1]

[1] ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, Российская Федерация, 117198

[2] ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 ДЗМ», ул. Писцовая, д. 10, Москва, Российская Федерация, 127015

Pharmacokinetics, Safety, and Tolerance of Anagrelide, the First Domestic Generic, Compared with Reference Drug

SK Zyryanov[1,2], VV Chistyakov[1], OI Butranova[1], ES Stepanova[1], OG Potanina[1], RA Abramovich[1]

[1] RUDN University, 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, Russian Federation, 117198

[2] Municipal Clinical Hospital No. 24, 10 Pistsovaya str., Moscow, Russian Federation, 127015

РЕФЕРАТ

Актуальность. Анагрелид используется для лечения эссенциальной тромбоцитемии. Препарат оказывает селективное воздействие на тромбоциты и не вызывает выраженной миелосупрессии, что обеспечивает удовлетворительный профиль безопасности.

Цель. Сравнение фармакокинетики и оценка биоэквивалентности двух препаратов анагрелида для приема внутрь у здоровых добровольцев.

Материалы и методы. Открытое рандомизированное двухпериодное перекрестное исследование в двух последовательностях по сравнительному изучению фармакокинетики и биоэквивалентности анагрелида включало 30 добровольцев. Участники исследования однократно получали тестируемый либо референтный препарат в зависимости от периода исследования. Серийные образцы крови для фармакокинетического анализа собирали в течение 12 ч после приема препарата. Концентрацию анагрелида в плазме определяли путем высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии. Фармакокинетические параметры анализировались некомпартментным методом. Для оценки различий между средними значениями фармакокинетических параметров AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} при уровне значимости 5 % использовался дисперсионный анализ ANOVA.

Результаты. Средние значения максимальной концентрации (C_{max}) после однократного приема анагрелида составили 12,68 ± 2,99 и 12,46 ± 3,15 нг/мл для тестируемого и референтного препаратов соответственно. Степень относительной биодоступности составила 1,16 ± 0,18. Средние значения параметра AUC_{0-12}, рассчитанные по концентрации анагрелида после однократного приема тестируемого и референтного препаратов, составили 30,38 ± 7,0 и 28,78 ± 7,50 нг • ч/мл соответственно, а средние значения $AUC_{0-\infty}$ — 31,13 ± 7,15 и 29,55 ± 7,61 нг • ч/мл соответственно. Оценка основных жизненно важных функций и лабораторных параметров не выявила значимого влияния препаратов на состояние участников исследования.

ABSTRACT

Background. Anagrelide is used for the treatment of essential thrombocythemia. This drug selectively affects thrombocytes without inducing pronounced myelosuppression, which provides a satisfactory safety profile.

Aim. To compare pharmacokinetics and to assess bioequivalence of two anagrelide drugs for oral administration in healthy volunteers.

Materials & Methods. Open, randomized, two-period, two-sequence, crossover study comparing pharmacokinetics and bioequivalence of anagrelide included 30 volunteers. The participants received a single dose of either test or reference drug, depending on the study period. Serial blood samples for pharmacokinetic analysis were collected within 12 hours after drug administration. Plasma anagrelide concentration was measured by high-performance liquid chromatography/mass spectrometry. Pharmacokinetic parameters were analyzed by non-compartmental method. ANOVA analysis of variance was used for assessing the difference between the mean values of the AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} pharmacokinetic parameters at 5 % significance level.

Results. The mean values of maximum concentration (C_{max}) after a single dose of anagrelide were 12.68 ± 2.99 ng/mL and 12.46 ± 3.15 ng/mL for test and reference drugs, respectively. Relative bioavailability was 1.16 ± 0.18. The AUC_{0-12} mean values calculated by anagrelide concentrations after a single dose of test and reference drugs were 30.38 ± 7.0 ng • h/mL and 28.78 ± 7.50 ng • h/mL, respectively, and the $AUC_{0-\infty}$ mean values were 31.13 ± 7.15 ng • h/mL and 29.55 ± 7.61 ng • h/mL, respectively. The assessment of main vital functions and laboratory parameters did not reveal any effect of the drugs on the health status of trial participants.

© 2020 практическая медицина

Заключение. Фармакокинетический профиль тестируемого препарата (дженерика анагрелида) не имел существенных отличий по сравнению с референтным, что свидетельствует о его биоэквивалентности *in vivo*. Оценка безопасности препаратов показала удовлетворительную переносимость, серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано.

Ключевые слова: анагрелид, дженерик, биоэквивалентность, эссенциальная тромбоцитемия, безопасность, переносимость.

Conclusion. Pharmacokinetic profile of the test drug (generic anagrelide) did not considerably differ from that of reference drug, which indicates in vivo bioequivalence of it. The assessment of drug safety yielded satisfactory tolerance; no serious adverse events have been reported.

Keywords: anagrelide, generic, bioequivalence, essential thrombocythemia, safety, tolerance.

Получено: 19 февраля 2020 г.
Принято в печать: 25 мая 2020 г.

Received: February 19, 2020
Accepted: May 25, 2020

Для переписки: Ольга Игоревна Бутранова, канд. мед. наук, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, Российская Федерация, 117198; тел.: +7(903)376-71-40; e-mail: butranova-oi@rudn.ru, butranovaolga@mail.ru

Для цитирования: Зырянов С.К., Чистяков В.В., Бутранова О.И. и др. Фармакокинетика, безопасность и переносимость первого отечественного дженерика анагрелида в сравнении с референтным препаратом. Клиническая онкогематология. 2020;13(3):346–53.

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-346-353

For correspondence: Olga Igorevna Butranova, MD PhD, 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, Russian Federation, 117198; Tel.: +7(903)376-71-40; e-mail: butranova-oi@rudn.ru, butranovaolga@mail.ru

For citation: Zyryanov SK, Chistyakov VV, Butranova OI, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerance of Anagrelide, the First Domestic Generic, Compared with Reference Drug. Clinical oncohematology. 2020;13(3):346–53 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-346-353

ВВЕДЕНИЕ

Ведение пациентов с орфанными заболеваниями представляет серьезную медико-социальную проблему, актуальную как для пациентов, так и для организаторов здравоохранения. Одним из основных аспектов этой проблемы является высокая стоимость лекарственных препаратов, что увеличивает финансовое бремя орфанной патологии в структуре бюджета здравоохранения государства.

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) (код D47.3 по МКБ-10) относится к группе миелопролиферативных заболеваний (МПЗ). В основе ЭТ лежат мутации ряда генов, таких как *JAK2*, *MPL* и *CALR*. Заболевание характеризуется неконтролируемой пролиферацией мегакариоцитов, увеличением количества крупных и гигантских форм мегакариоцитов в костном мозге, а также тромбоцитозом с числом тромбоцитов в крови более 450 × 10^9/л. К наиболее значимым клиническим симптомам относятся тромбозы и/или кровотечения [1, 2]. ЭТ является наиболее распространенным подтипом МПЗ, не ассоциированных с филадельфийской хромосомой (МПЗ Ph–). По данным метаанализа T. Rungjirajittranon и соавт. [3], на долю ЭТ приходится 49,2 % всех случаев МПЗ Ph–. Медиана выживаемости пациентов с ЭТ составляет около 20 лет [4]. У пациентов в возрасте менее 60 лет этот показатель увеличивается до 33 лет [4, 5].

Согласно данным J.C. Ianotto и соавт. [6], заболеваемость ЭТ среди детей и молодых людей в возрасте до 20 лет составляет около 0,6 случая на 100 000 пациентов в год (диапазон 0,004–0,9 случая). Многофакторный анализ независимых предикторов меньшей выживаемости пациентов с ЭТ, проведенный A. Tefferi и соавт. [4], выявил следующие факторы: принадлежность к мужскому полу (отношение рисков [ОР] 1,6; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,3–2,0), возраст 60 лет и старше (ОР 4,3; 95% ДИ 3,4–5,4) и число лейкоцитов 11 × 10^9/л и выше (ОР 1,5; 95% ДИ 1,3–1,9). Согласно алгоритмам ведения пациентов с ЭТ, выбор терапевтической тактики базируется на стратегии стратификации рисков повторных тромбозов. Существует четыре категории рисков: очень низкий риск (возраст ≤ 60 лет, история тромбоза отсутствует, ген *JAK2* дикого типа), низкий риск (возраст ≤ 60 лет, история тромбоза отсутствует, мутация гена *JAK2*), промежуточный риск (возраст > 60 лет, история тромбоза отсутствует, ген *JAK2* дикого типа) и высокий риск (история тромбоза присутствует или возраст > 60 лет с мутацией гена *JAK2*) [7].

По данным европейских рекомендаций European LeukemiaNet [8], в ряду препаратов, рекомендованных для пациентов с ЭТ, стоит относительно новый препарат анагрелид. Новые российские клинические рекомендации по ведению пациентов с ЭТ (2019 г.) также включают анагрелид в качестве средства циторедуктивной терапии для пациентов из групп промежуточного и высокого риска [1]. Результаты одного из первых рандомизированных клинических исследований, посвященных применению анагрелида у пациентов с ЭТ, были продемонстрированы в работе H. Gisslinger и соавт. [9], показавшей, что анагрелид не уступает гидроксикарбамиду в профилактике тромботических осложнений у пациентов с ЭТ, диагностированной согласно критериям Всемирной организации здравоохранения. Метаанализ, проведенный B. Samuelson и соавт., подтвердил эквивалентность эффектов анагрелида и гидроксикарбамида в отношении частоты развития тромбозов (ОР 0,86; 95% ДИ 0,64–1,16). Кровотечения реже встречались у пациентов, получавших гидроксикарбамид (ОР

0,37; 95% ДИ 0,18–0,75), частота прогрессирования с исходом в острый миелоидный лейкоз статистически не различалась (ОР 1,50; 95% ДИ 0,43–5,29) [10]. Эффективность и безопасность применения анагрелида в качестве препарата первой линии у пациентов с ЭТ, ранее не получавших терапии, были продемонстрированы в работе T. Ito и соавт. [11]. Снижение числа тромбоцитов до уровня менее 600 × 10^9/л в результате монотерапии анагрелидом составило 83 %, при этом терапевтический эффект препарата не зависел от профиля генетических мутаций.

Использование в отечественной клинической практике дженерика анагрелида способно снизить финансовое бремя ведения пациентов с ЭТ. Принципиальным вопросом при создании воспроизведенных лекарственных средств является эквивалентность их фармакокинетических профилей оригинальному препарату, что определяет итоговую клиническую эффективность. Ответ на этот вопрос может дать исследование биоэквивалентности. Учитывая приведенные выше данные, было принято решение о проведении исследования биоэквивалентности препарата Анагрелид (МНН анагрелид; капсулы 0,5 мг) и референтного препарата Агрилин® (МНН анагрелид; капсулы 0,5 мг) при приеме внутрь здоровыми добровольцами.

Цель исследования — изучение препарата Анагрелид 2 мг (капсулы 0,5 мг, 4 шт.; ООО «Орфан Ремеди», Россия) и референтного препарата Агрилин® 2 мг (капсулы 0,5 мг, 4 шт.; «Шайер Фармасьютикалс Айерленд Лимитед», Ирландия) для приема внутрь у здоровых добровольцев, чтобы определить фармакокинетические параметры потенциальной биоэквивалентности в соответствии с российскими и международными стандартами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 ДЗМ» и ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Центра коллективного пользования (научно-образовательный центр), Центра доклинических и клинических исследований в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, надлежащей клинической практики (GCP) и регламентировалось действующим законодательством РФ. Было получено одобрение документов советом по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации и Московским государственным независимым этическим комитетом, после чего было получено разрешение Министерства здравоохранения РФ на проведение клинического исследования.

Дизайн исследования

Открытое рандомизированное двухпериодное перекрестное исследование в двух последовательностях с приемом внутрь однократной дозы препарата Анагрелид 2 мг (капсулы 0,5 мг, 4 шт.; ООО «Орфан Ремеди», Россия) или препарата Агрилин® 2 мг (капсулы 0,5 мг, 4 шт.; «Шайер Фармасьютикалс Айерленд Лимитед», Ирландия) у здоровых добровольцев. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Общее число добровольцев составило 30 человек обоего пола в возрасте 18–45 лет с индексом массы тела (ИМТ) 18,5–30 кг/м^2 при массе тела свыше 45 кг, но не более 100 кг. Критерии включения и невключения приведены в табл. 1.

Дизайном исследования было предусмотрено 4 дублера на случай замены выбывших из исследования. Все добровольцы подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование состояло из скрининга, двух периодов собственно исследования и периода «отмывки». Длительность скрининга составляла до 14 дней, длительность каждого периода исследования — 2 дня, периода «отмывки» — 7 дней. Рандомизация пациентов осуществлялась методом генерации случайных чисел с использованием статистической программы SPSS Statistics 14.0. Рандомизационный номер определял последовательность приема исследуемого (тестируемого) лекарственного препарата и лекарственного препарата сравнения (референтного) — TR (test/reference) или RT (reference/test) в соответствии с планом рандомизации. Указанный рандомизационный номер закреплялся за добровольцем на весь период клинического исследования. Пациентов в зависимости от результатов рандомизации делили на две группы: TR и RT. В группу TR (n = 15) входили добровольцы, получавшие в период I тестируемый препарат (T), а в период II — референтный препарат (R). В группу RT (n = 15) — пациенты, получавшие в период I референтный препарат (R), в период II — тестируемый препарат (T). Отбор образцов крови с учетом данных о фармакокинетике анагрелида [12] осуществлялся в 0 ч, далее — в 0,33, 0,67, 1, 1,33, 1,67, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8 и 12 ч после приема лекарственного препарата.

Периоды исследования

Скрининг включал оценку демографических и антропометрических данных, медицинский анамнез, данные физикального осмотра, жизненно важные показатели, данные инструментальной диагностики (ЭКГ в 12 отведениях с определением длительности интервала QT на ЭКГ в покое, расчетом корригированного интервала QT (QTc) по формуле Fridericia), лабораторной диагностики, включая тест на беременность (для женщин) и анализ мочи на злоупотребление лекарственными средствами и наркотиками, тест на наличие алкоголя в выдыхаемом воздухе (алкотестер). В I и II периодах исследования добровольцы госпитализировались в исследовательский центр утром натощак в день приема тестируемого или референтного препарата. Длительность нахождения в стационаре не превышала 24 ч. Схема дизайна исследования представлена на рис. 1.

Отбор проб крови

Каждому добровольцу перед началом исследования натощак устанавливался внутривенный катетер для забора крови в следующие временны́е точки: за 15 мин до приема препарата (тестируемого или референтного), т. е. 0 ч, и через 0,33, 0,67, 1, 1,33, 1,67, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8 и 12 ч после его приема. Разовый объем крови составлял 5–6 мл; кровь отбиралась в про-

Таблица 1. Критерии включения и невключения в исследование

Критерии включения	Критерии невключения
• Возраст 18–45 лет • Мужчины и небеременные некормящие женщины • ИМТ 18,5–30 кг/м^2 при массе тела > 45, но ≤ 100 кг • Наличие подписанного и датированного информационного листка пациента с формой информированного согласия • Способность добровольца, по мнению исследователя, следовать всем требованиям протокола исследования • Наличие у всех испытуемых заключения «здоров» согласно показателям предварительной медицинской экспертизы (физикальное исследование, лабораторная оценка, тесты на гепатиты B и C, тест на ВИЧ, ЭКГ в 12 отведениях, скрининговые анализы мочи, включая отрицательный анализ на амфетамин, барбитураты, бензодиазепины, каннабиноиды, кокаин, опиатный скрининг (фенциклидин и метадон), проведенный в течение 14 дней до приема начальной дозы тестируемого препарата	• Табакокурение в течение 1 года до начала исследования • Употребление любых продуктов, содержащих алкоголь, кофеин или ксантин, в течение 48 ч до введения начальной дозы тестируемого препарата • Положительный тест на любой препарат, включенный в скрининговый анализ мочи • Прием любых лекарственных средств, в т. ч. безрецептурных, витаминов, растительных препаратов, биологически активных добавок, препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, функцию почек, печени и др., индукторов и ингибиторов CYP1A2, в течение < 30 дней до начала исследования • Любые значимые сердечно-сосудистые заболевания, болезни печени, почек, легких, гематологические, желудочно-кишечные, эндокринные, иммунные, дерматологические, неврологические заболевания • Состояние острой фазы заболевания на стадии предварительной медицинской оценки либо назначения препарата • Значения стандартных лабораторных и инструментальных показателей, выходящие за границы нормы • Донорство либо потеря значительного объема крови или плазмы (> 450 мл) в течение 28 дней до начала исследования • Оперативные вмешательства на органах ЖКТ в анамнезе (кроме аппендэктомии) • Аллергия либо гиперчувствительность к анагрелиду или другим родственным соединениям и прочим компонентам препарата • Отягощенный аллергологический анамнез • Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции • Нарушения глотания или любое желудочно-кишечное заболевание, которое может повлиять на всасывание препарата из ЖКТ • Употребление цитрусовых (включая грейпфруты и грейпфрутовый сок) и продуктов, содержащих глицирризиновую кислоту (карбеноксолон, корень солодки) в течение < 30 дней до начала исследования • Особые диета (вегетарианская, веганская и т. п.) или образ жизни (работа в ночное время, экстремальные физические нагрузки) • Одновременное участие в других клинических исследованиях или участие в клиническом исследовании лекарственных средств в течение < 12 мес. до начала исследования • Беременность и лактация

бирки, содержащие K3-этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА). Через 5 мин после получения образца плазму отделяли центрифугированием при скорости 2300 об./мин в течение 6 мин и хранили в полипропиленовых пробирках при температуре не выше –75 °C до передачи в фармакокинетическую лабораторию.

Аналитический метод

Для определения концентрации анагрелида использовался метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией с применением высокоэффективного жидкостного хроматографа Shimadzu NexeraX2 с масс-детектором Shimadzu 8040 (Япония) [13]. Валидация методики включала чувствительность, селективность, линейность, воспроизводимость, точность, эффект влияния матрицы, степень извлечения анализируемого вещества и стабильность.

Оценка безопасности

Оценка безопасности включала регистрацию данных физикального и лабораторного исследований, параметров ЭКГ с расчетом длительности интервала QT в покое и корригированного QT (QTc) до приема препарата и через 1, 2 и 12 ч после него, регистрацию и анализ всех нежелательных явлений (НЯ).

Фармакокинетический и статистический анализы

Мощность статистического теста для проверки биоэквивалентности должна быть на уровне не менее 80 % для выявления 20%-х различий между

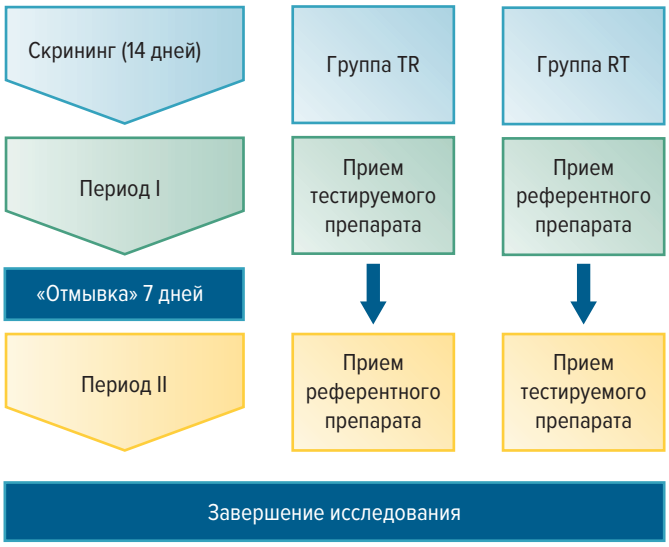

Рис. 1. Схема дизайна исследования
R — референтный препарат; T — тестируемый препарат.

Fig. 1. Trial design
R — reference drug; T — test drug.

значениями показателя сравнения. Для обоснования размера выборки был применен метод расчета коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности по параметру максимальной концентрации (C_{max}), основанного на значениях доверительного интервала, который выявил достаточность включения 24 добровольцев. С учетом двух последовательностей ис-

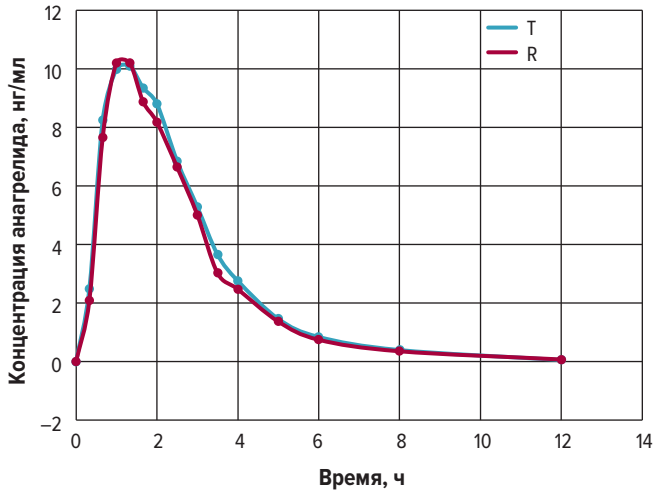

Рис. 2. Фармакокинетический профиль усредненных концентраций анагрелида в плазме добровольцев (*n* = 30) после однократного приема тестируемого (T) и референтного (R) препаратов

Fig. 2. Pharmacokinetic profile of average plasma anagrelide concentrations in volunteers (*n* = 30) after a single dose of test (T) and reference (R) drugs

Таблица 2. Фармакокинетические параметры анагрелида после приема тестируемого (T) и референтного (R) препаратов

Параметр	Анагрелид (T)	Агрилин® (R)
C_{max}, нг/мл	12,68 ± 2,99	12,46 ± 3,15
T_{max}, ч	1,43 ± 0,17	1,13 ± 0,17
AUC_{0-12}, нг • ч/мл	30,38 ± 7,00	28,78 ± 7,50
$AUC_{0-\infty}$, нг • ч/мл	31,13 ± 7,15	29,55 ± 7,61
$T_{1/2}$, ч	1,36 ± 0,12	1,42 ± 0,16
MRT, ч	2,63 ± 0,15	2,59 ± 0,19
Kel, $ч^{-1}$	0,54 ± 0,04	0,54 ± 0,04
Ln C_{max}	2,23 ± 0,21	2,22 ± 0,20
Ln AUC_{0-12}	3,09 ± 0,21	3,03 ± 0,20
Ln $AUC_{0-\infty}$	3,12 ± 0,20	3,06 ± 0,20

AUC — площадь под фармакокинетической кривой; C_{max} — максимальная концентрация; Kel — константа элиминации; MRT — среднее время удержания препарата в плазме; $T_{1/2}$ — период полувыведения; T_{max} — время достижения максимальной концентрации.

следования, а также по аналогии с опубликованными данными P.E. Petrides и соавт. [13] было принято решение об увеличении размера выборки до 30 человек. Для каждого добровольца выполнялось построение графиков зависимости концентрации от времени. Анализ фармакокинетических параметров, рассчитанных по значениям концентрации анагрелида в плазме здоровых добровольцев после однократного приема препарата Анагрелид 0,5 мг (T) и препарата Агрилин® 0,5 мг (R), проводился в соответствии с протоколом исследования и руководством по экспертизе лекарственных средств ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ (том I, 2013 г.). С помощью программы R-project 3.3.0 с пакетом bearv 2.7.6 проводился расчет площади под фармакокинетической кривой от 0 ч до последней измеряемой концентрации (AUC_{0-t}) или экстраполируемой до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$). Логарифмически трансформированные AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max} (максимальная концентрация) анагрелида оценивали с помощью дисперсионного анализа ANOVA. Вычисляли 90%-е доверительные интервалы (90% ДИ) для отношений C_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Процедуру рандомизации прошло 30 добровольцев (средний возраст 32,4 ± 6,9 года), дополнительно прошедшие скрининг 4 человека оставались в резерве на случай выбывания рандомизированных добровольцев. Масса тела рандомизированных добровольцев колебалась в пределах 49,8–93,6 кг (68,9 ± 10,5 кг), рост — в пределах 160–185 см (171,0 ± 6,4 см). ИМТ составил 18,8–28,6 кг/м^2 (23,6 ± 2,8 кг/м^2).

Фармакокинетические результаты

Усредненные графики изменения концентрации анагрелида в плазме добровольцев (*n* = 30) при приеме тестируемого и референтного препаратов представлены на рис. 2. Согласно полученным данным, установлены близкие значения усредненных концентраций анагрелида в плазме добровольцев (*n* = 30) после однократного приема 0,5 мг тестируемого препарата Анагрелид или референтного препарата Агрилин®.

Рассчитанные основные фармакокинетические параметры представлены в табл. 2. Средние значения времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) анагрелида для препаратов Анагрелид и Агрилин® составили 1,43 ± 0,17 и 1,13 ± 0,17 ч соответственно. Средние значения C_{max} анагрелида в плазме добровольцев после однократного приема препаратов Анагрелид и Агрилин® были 12,68 ± 2,99 и 12,46 ± 3,15 нг/мл соответственно. Средние значения AUC_{0-12} для препаратов Анагрелид и Агрилин® составили 30,38 ± 7,0 и 28,78 ± 7,50 нг • ч/мл соответственно, а значения $AUC_{0-\infty}$ — 31,13 ± 7,15 и 29,55 ± 7,61 нг • ч/мл соответственно.

Результаты статистического анализа

Для оценки биоэквивалентности препаратов Анагрелид (T) и Агрилин® (R) проведен статистический анализ полученных фармакокинетических данных. В качестве основных переменных использовали показатели AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max}. Статистический анализ проводили, исходя из предположения о логнормальном распределении AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max} и нормальном распределении остальных фармакокинетических параметров. Гипотеза о биоэквивалентности формулировалась в терминах отношения сравниваемых параметров:

$$H0: \mu T/\mu R < Q1 \text{ или } \mu T/\mu R > Q2 —$$
нулевая гипотеза об отсутствии эквивалентности,

$$HA: Q1\ \mu T/\mu R \le Q2 —$$ альтернативная гипотеза о наличии биоэквивалентности,

где μT и μR — общие средние показатели биоэквивалентности для тестируемого и референтного препаратов, Q1 и Q2 — нижняя и верхняя принятые допустимые границы биоэквивалентности. Гипотеза

биоэквивалентности принималась, если 90% ДИ для отношения средних значений логарифмически преобразованных данных AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} составляли 80 % ≤ μT/μR ≤ 125 %.

Дисперсионный анализ (ANOVA) применялся для проверки гипотез о статистической значимости вклада каждого из указанных факторов в наблюдаемую вариабельность. В качестве источников вариации изучали такие факторы, как доброволец, различия между препаратами и период. В табл. 3 представлены результаты дисперсионного анализа. Как видно из данных табл. 3, источником вариации преимущественно является фактор «добровольцы».

Таблица 3. Данные дисперсионного анализа

Источник вариации	Фактор			
	DF	SS	MS	F
	Ln C_{max}			
Период	1	0,12	0,121	0,80
Препарат	1	0,0	0,0	0,0
Добровольцы	28	23,06	0,824	5,45
Остаточная вариация	28	4,23	0,151	
Общая вариация	58	27,41		
	Ln AUC_{0-12}			
Период	1	0,18	0,185	1,51
Препарат	1	0,04	0,044	0,36
Добровольцы	28	23,42	0,837	6,86
Остаточная вариация	28	3,41	0,122	
Общая вариация	58	27,05		
	Ln $AUC_{0-\infty}$			
Период	1	0,16	0,160	1,42
Препарат	1	0,04	0,042	0,37
Добровольцы	28	22,31	0,797	7,09
Остаточная вариация	28	3,15	0,112	
Общая вариация	58	25,66		

AUC — площадь под фармакокинетической кривой; C_{max} — максимальная концентрация; DF — число степеней свободы; F — рассчитанное значение *F*-критерия Фишера (при уровне значимости α = 5 %); MS — средний квадрат; MSE — средняя квадратичная ошибка; SS — сумма квадратов отклонений.

Таблица 4. Параметры биоэквивалентности препарата Анагрелид (T) по отношению к препарату Агрилин® (R)

Параметр	Критерий биоэквивалентности, %	90% ДИ, %
C_{max}	80–125	84,39–118,85
AUC_{0-12}		90,55–123,14
$AUC_{0-\infty}$		90,96–122,20

90% ДИ — 90%-й доверительный интервал; AUC — площадь под фармакокинетической кривой; C_{max} — максимальная концентрация.

Рассчитанные значения 90% ДИ для отношений средних значений логарифмически преобразованных фармакокинетических параметров AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} представлены в табл. 4. Показано, что 90% ДИ отношений T/R для AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} не выходят за пределы верхней и нижней границ (80–125 %), что свидетельствует о биоэквивалентности препаратов.

Параметры безопасности

По результатам клинического и лабораторного исследований не отмечено развития серьезных НЯ ни у одного добровольца после однократного приема препаратов. Не было выбывания добровольцев из исследования по причине НЯ. В ходе исследования наблюдалось 17 НЯ в период I (из них 9 НЯ, или 53 %, для тестируемого препарата Анагрелид и 8 НЯ, или 47 %, для референтного препарата Агрилин®) и 14 НЯ в период II (из них 6 НЯ, или 43 %, для тестируемого препарата Анагрелид и 8 НЯ, или 57 %, для референтного препарата Агрилин®), которые расценены как несерьезные и были ожидаемыми, исходя из фармакологического действия и профиля безопасности, поскольку зарегистрированные в данном исследовании НЯ указаны в разделе «Побочное действие» инструкции лекарственных препаратов, содержащих анагрелид.

С целью оценить значимость различий между группами по числу пациентов, у которых зарегистрированы НЯ после приема тестируемого или референтного препарата, был проведен статистический анализ (критерий Фишера), в результате которого статистически значимых различий между группами не выявлено (p = 0,720 для периода I и p = 0,470 для периода II). Подробные данные о зарегистрированных НЯ представлены в табл. 5.

На этапе завершения исследования было зарегистрировано 47 НЯ, имевших характер несерьезных и малую степень выраженности, связь которых с приемом лекарственных препаратов была оценена как сомнительная. Следовательно, они не могли быть отнесены ни к приему тестируемого препарата, ни к приему референтного препарата.

Таблица 5. Нежелательные явления, зарегистрированные в I и II периоды исследования для тестируемого (T) и референтного (R) препаратов

НЯ	Период I		Период II	
	Анагрелид (T)	Агрилин® (R)	Анагрелид (T)	Агрилин® (R)
Тахикардия	5*	1	3***	6
Брадикардия	0	1	1	1
Синусовая аритмия	2	4	2	1
Головокружение	2**	2	0	0
Снижение диастолического АД	1**	0	1***	0
Повышение систолического АД	1*	0	0	0

НЯ — нежелательное явление.

* У 1 пациента после приема препарата Анагрелид наблюдались одновременно повышение АД и тахикардия, что было расценено как 1 НЯ.

** У 1 пациента после приема препарата Анагрелид наблюдалось одновременно снижение АД и головокружение, что было расценено как 1 НЯ.

*** У 1 пациента после приема препарата Анагрелид наблюдались одновременно снижение АД и тахикардия, что было расценено как 1 НЯ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование посвящено оценке биоэквивалентности тестируемого препарата Анагрелид 0,5 мг и референтного препарата Агрилин® 0,5 мг у 30 здоровых добровольцев. Полученная с помощью дисперсионного анализа оценка остаточной вариации использовалась при расчете 90% ДИ для отношений средних значений параметров AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max}. Поскольку 90% ДИ отношений AUC_{0-t} тестируемого препарата к референтному, $AUC_{0-\infty}$ тестируемого препарата к референтному и C_{max} тестируемого препарата к референтному не выходили за пределы установленных верхней и нижней границ (80–125 %), был сделан вывод о биоэквивалентности препаратов. В рамках проведенного анализа фармакокинетических параметров отмечено влияние фактора «доброволец», что свидетельствует о наличии внутрииндивидуальной вариабельности для параметра C_{max}. Тем не менее это не повлияло на результаты исследования. Масштабирование границ для признания биоэквивалентности, как это предложено в правилах проведения исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках ЕврАзЭС (раздел 11), не потребовалось, рассчитанные доверительные интервалы удовлетворяли критериям биоэквивалентности. Вариабельность параметра C_{max} для анагрелида была также зарегистрирована в ранее опубликованных работах, посвященных проблеме биоэквивалентности различных препаратов анагрелида [13, 14].

Полученные в нашей работе значения средних фармакокинетических параметров не имеют значительных отличий от опубликованных ранее данных в отношении существующих на фармацевтическом рынке препаратов анагрелида. Так, по нашим данным, C_{max} для тестируемого и референтного препаратов анагрелида составили 12,68 ± 2,99 и 12,46 ± 3,15 нг/мл соответственно. В работе P.E. Petrides и соавт. [14] среднее значение C_{max} для анагрелида стандартного высвобождения было 10,28 ± 4,82 нг/мл. Согласно нашим данным, средние значения $AUC_{0-\infty}$ для тестируемого и референтного препаратов анагрелида составили 31,13 ± 7,15 и 29,55 ± 7,61 нг • ч/мл соответственно. По данным P.E. Petrides и соавт., этот показатель был 28,39 ± 15,52 нг • ч/мл [14].

Оценка безопасности, выполненная в нашем исследовании, свидетельствует об удовлетворительном профиле переносимости тестируемого препарата Анагрелида: всего зарегистрировано 15 НЯ (9 — в период I и 6 — в период II). Все НЯ имели характер несерьезных, выбывания добровольцев из исследования не отмечено. Опубликованные ранее работы, посвященные оценке безопасности анагрелида, в целом подтверждают его хорошую переносимость. В работе P.E. Petrides и соавт. [13] наиболее частыми НЯ были головная боль, сердцебиение, головокружение, тахикардия, озноб, рвота, экстрасистолия и гематома, а также изменения лабораторных показателей (повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и билирубина). В нашем исследовании среди НЯ отмечались тахикардия, брадикардия, синусовая аритмия, головокружение, повышение АД, снижение диастолического АД. По данным S. Okamoto и соавт., оценивавших безопасность анагрелида у пациентов с ЭТ, наиболее частыми НЯ, связанными с применением препарата, были головная боль, сердцебиения, назофарингит, диарея, боль в груди, анемия, недомогание, периферические отеки, воспаление верхних дыхательных путей и носовое кровотечение [15].

Размер выборки в нашем исследовании (30 добровольцев) оказался достаточным для подтверждения биоэквивалентности препаратов, несмотря на наличие внутрииндивидуальных отличий. В работе P.E. Petrides и соавт. [14] пилотное фармакокинетическое исследование включало 16 добровольцев, последующее исследование биоэквивалентности препаратов анагрелида — 24 добровольца. В более поздней работе тех же авторов [13] число добровольцев составило 30 человек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено открытое рандомизированное перекрестное исследование по изучению сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Анагрелид (капсулы 0,5 мг; ООО «Орфан Ремеди», Россия) и Агрилин® (капсулы 0,5 мг; «Шайер Фармасьютикалс Айерленд Лимитед», Ирландия). По значениям максимальной концентрации анагрелида в плазме после однократного приема препаратов Анагрелид и Агрилин® по перекрестной схеме с периодом «отмывки» были рассчитаны основные фармакокинетические параметры: AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} (логарифмически преобразованные значения). Исследование показало, что 90% ДИ отношений T/R для AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} не выходят за пределы верхней и нижней границ (80–125 %), что свидетельствует о биоэквивалентности исследуемых препаратов. Полученные данные позволяют применять препарат Анагрелид, капсулы 0,5 мг (ООО «Орфан Ремеди», Россия) у пациентов с ЭТ на территории Российской Федерации, что повысит уровень доступности качественной и высокоэффективной медицинской помощи.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке компании ООО «Орфан Ремеди» (Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: С.К. Зырянов, В.В. Чистяков, О.Г. Потанина, Р.А. Абрамович.
Сбор и обработка данных: С.К. Зырянов, В.В. Чистяков, О.И. Бутранова, Е.С. Степанова.

Предоставление материалов исследования: С.К. Зырянов, В.В. Чистяков.
Анализ и интерпретация данных: все авторы.
Подготовка рукописи: О.И. Бутранова.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2018 г.). Гематология и трансфузиология. 2018;63(3):275–315. doi: 10.25837/HAT.2019.51.88.001.

[Melikyan AL, Kovrigina AM, Subortseva IN, et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2018). Russian Journal of Hematology and Transfusiology. 2018;63(3):275–315. doi: 10.25837/HAT.2019.51.88.001. (In Russ)]

2. Mesa RA, Jamieson C, Bhatia R, et al. NCCN Guidelines Insights: Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2018. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(10):1193–207. doi: 10.6004/jnccn.2017.0157.

3. Rungjirajittranon T, Owattanapanich W, Ungprasert P, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. BMC Cancer. 2019;19(1):184. doi: 10.1186/s12885-019-5387-9.

4. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2017;92(1):94–108. doi: 10.1002/ajh.24607.

5. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018. Blood Cancer J. 2018;8(1):2. doi: 10.1038/s41408-017-0041-8.

6. Ianotto JC, Curto-Garcia N, Lauermanova M, et al. Characteristics and outcomes of patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera diagnosed before 20 years of age: a systematic review. Haematologica. 2019;104(8):1580–8. doi: 10.3324/haematol.2018.200832.

7. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2019;94(1):133–43. doi: 10.1002/ajh.25303.

8. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia. 2018;32(5):1057–69. doi: 10.1038/s41375-018-0077-1.

9. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. Blood. 2013;121(10):1720–8. doi: 10.1182/blood-2012-07-443770.

10. Samuelson B, Chai-Adisaksopha C, Garcia D. Anagrelide compared with hydroxyurea in essential thrombocythemia: a meta-analysis. J Thromb Thrombolysis. 2015;40(4):474–9. doi: 10.1007/s11239-015-1218-2.

11. Ito T, Hashimoto Y, Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of anagrelide as a first-line drug in cytoreductive treatment-naive essential thrombocythemia patients in a real-world setting. Eur J Haematol. 2019;103(2):116–23. doi: 10.1111/ejh.13265.

12. Besses C, Zeller W, Alvarez-Larran A, et al. Pharmacokinetics and tolerability of anagrelide hydrochloride in young (18–50 years) and elderly (≥ 65 years) patients with essential thrombocythemia. Int J Clin Pharmacol Ther. 2012;50(11):787–96. doi: 10.5414/CP201711.

13. Petrides PE, Schoergenhofer C, Widmann R, et al. Pharmacokinetics of a Novel Anagrelide Extended-Release Formulation in Healthy Subjects: Food Intake and Comparison With a Reference Product. Clin Pharmacol Drug Dev. 2018;7(2):123–31. doi: 10.1002/cpdd.340.

14. Petrides PE, Gisslinger H, Steurer M, et al. Pharmacokinetics, bioequivalence, tolerability, and effects on platelet counts of two formulations of anagrelide in healthy volunteers and patients with thrombocythemia associated with chronic myeloproliferation. Clin Ther. 2009;31(2):386–98. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.02.008.

15. Okamoto S, Miyakawa Y, Smith J, et al. Open-label, dose-titration and continuation study to assess efficacy, safety, and pharmacokinetics of anagrelide in treatment-naive Japanese patients with essential thrombocythemia. Int J Hematol. 2013;97(3):360–8. doi: 10.1007/s12185-013-1265-4.