

Биоаналог экулизумаба в лечении атипичного гемолитико-уремического синдрома, связанного с беременностью: ретроспективное сравнительное исследование

Ю.В. Коротчаева¹, Н.Л. Козловская^{2,3}, Т.В. Кирсанова⁴, А.И. Балакирева⁵,
Е.М. Шифман⁶, С.В. Моисеев¹

¹Клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ²Городская клиническая больница №20 имени А.К. Ерамишанцева,

³Российский университет дружбы народов, ⁴НИИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, ⁵МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, ⁶МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Для корреспонденции:
Ю.В. Коротчаева.
Москва, 119435,
Россолимо, 11/5.
lumis-j@bk.ru.

Для цитирования:
Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Кирсанова Т.В. и др. Биоаналог экулизумаба в лечении атипичного гемолитико-уремического синдрома, связанного с беременностью: ретроспективное сравнительное исследование. Клин фармакол тер 2024;33(2):36-41 [Korotchaeva Yu, Kozlovskaya N, Kirsanova T, et al. Biosimilar eculizumab for the treatment of pregnancy associated atypical hemolytic uremic syndrome: a retrospective comparative study. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2024;33(2):36-41 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-2-36-41.

Цель. Сравнить эффективность и безопасность оригинального экулизумаба и биоаналога экулизумаба в лечении атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС), связанного с беременностью.

Материал и методы. В ретроспективное многоцентровое наблюдательное исследование были включены 74 пациентки в возрасте от 15 до 44 лет с аГУС, связанным с беременностью, которые получали лечение оригинальным экулизумабом (n=41) или биоаналогом экулизумаба (n=33) в дополнение к плазмотерапии. Для индукционной терапии экулизумаб вводили в дозе 900 мг один раз в неделю в течение 4 недель, для поддерживающей терапии — в дозе 1200 мг каждые две недели, начиная с 5-й недели. Первичной комбинированной конечной точкой служили смерть от любых причин или развитие терминальной хронической почечной недостаточности, требующей лечения программным гемодиализом.

Результаты. Две группы пациенток были сопоставимыми по демографическим и клиническим показателям, в том числе тяжести тромботической микроангиопатии (ТМА). Лечение гемодиализом в первые дни после развития ТМА было начато у 90,2% и 84,8% пациенток, получавших оригинальный экулизумаб или его биоаналог, соответственно, а внепочечные проявления наблюдались у 92,7% и 96,9% женщин. Частота первичной конечной точки достоверно не отличалась между группами пациенток, получавших оригинальный препарат или его биоаналог (19,5% и 18,1%, соответственно), как и смертность от полиорганной недостаточности (7,3% и 3,0%). В обеих группах наиболее эффективным было раннее (в течение первой недели) назначение экулизумаба, которое во всех случаях позволяло избежать случаев смерти и обеспечивало восстановление функции почек. Нежелательных явлений, требовавших отмены экулизума-

ба, в двух группах не зарегистрировали.

Заключение. Биоаналог экулизумаба (Элизария) по эффективности и безопасности в лечении аГУС, связанного с беременностью, не отличался от оригинального препарата (Солирис).

Ключевые слова. Атипичный гемолитико-уремический синдром, беременность, тромботическая микроангиопатия, экулизумаб.

В последние десятилетия во всех областях медицины применяются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), которые представляют собой моноклональные антитела или, реже, растворимые рецепторы или гибридные молекулы, блокирующие действие различных биологически активных медиаторов, например, интерлейкинов и других цитокинов, компонентов системы комплемента и т.д. Внедрение ГИБП в клиническую практику, с одной стороны, позволяет улучшить результаты лечения различных заболеваний, но, с другой стороны, сопровождается ростом затрат на здравоохранение. Появление более дешевых биоаналогов ГИБП приводит к снижению затрат, в том числе за счет падения цен на оригинальные препараты, и дает возможность охватить лечением большее количество пациентов.

В отличие от синтетических низкомолекулярных лекарственных средств, точное копирование ГИБП невозможно, так как даже незначительные различия процесса производства белковых молекул могут привести к изменению их биологической активности и/или иммуногенности и, соответственно, безопасности и эффективности [1]. Свойства белков могут зависеть и от трудно воспроизводимых посттрансляционных изменений, таких как гликозилирова-

ние, окисление, метилирование и/или деаминирование. В связи с этим большинство экспертов и регуляторные органы полагают, что регистрация биоаналога должна производиться на основании результатов поэтапного изучения не только физико-химических свойств, структуры, фармакокинетики и фармакодинамики препарата, но и его эффективности и безопасности в клинических исследованиях 3 фазы, предполагающих прямое сравнение потенциального биоаналога с оригинальным ГИБП [2-4]. Сбор данных о безопасности и эффективности биоаналога необходимо продолжать и после его регистрации и внедрения в клиническую практику.

Экулизумаб – это моноклональное антитело, взаимодействующее с C5 компонентом комплемента, разработка которого произвела революцию в лечении атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС). В основе этого редкого заболевания лежит тромботическая микроангиопатия (ТМА), обусловленная неконтролируемой активацией комплемента и характеризующаяся развитием тромбоцитопении, микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА) и острого повреждения почек (ОПП) ишемической природы, а также поражения других органов [5]. У части пациентов развитие аГУС провоцируют различные факторы, инициирующие активацию системы комплемента (комплемент-активирующие состояния), в частности, беременность и ее осложнения.

В 2019 году в Российской Федерации был зарегистрирован первый биоаналог экулизумаба (Элизария), разработанный российской биотехнологической компанией АО “Генериум”. Сопоставимые эффективность и безопасность оригинального экулизумаба и его биоаналога были подтверждены в рандомизированном контролируемом исследовании 3 фазы у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией, при проведении которого учитывались результаты исследования Ib фазы [6-8]. У пациентов с аГУС подобные клинические исследования не проводились, однако опубликован положительный клинический опыт применения биоаналога экулизумаба при этом состоянии [9-11].

Целью ретроспективного исследования было сравнить эффективность оригинального экулизумаба и биоаналога экулизумаба в лечении аГУС, связанного с беременностью.

Материал и методы

В ретроспективное многоцентровое наблюдательное исследование включали пациенток с установленным диагнозом аГУС, развившегося во время беременности или после родов, и получавших комплемент-блокирующую терапию экулизумабом. Все пациентки с 2012 по 2023 г. находились в перинатальных центрах Российской Федерации и были консультированы или переведены в клинику им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова или НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (выписка из протокола № 09-23 от 18.05.23).

Критерии диагностики аГУС, связанного с беремен-

ностью, описаны в нашей предыдущей публикации [12]. Все пациентки после подтверждения диагноза аГУС получали экулизумаб. С 2013 по 2019 г. применяли оригинальный препарат экулизумаба – Солирис (Alexion), с апреля 2019 г. – биоаналог экулизумаба – Элизария (АО “Генериум”). Дозы, метод и кратность введения оригинального препарата и биоаналога были одинаковыми. Для индукционной терапии экулизумаб вводили в дозе 900 мг один раз в неделю в течение 4 недель, для поддерживающей терапии – в дозе 1200 мг каждые две недели, начиная с 5-й недели. В зависимости от сроков назначения экулизумаба выделяли раннюю (в течение первых 7 дней), отсроченную (через 8-20 дней) и позднюю (21 и более дней) терапию.

Во всех случаях терапия экулизумабом инициировалась по жизненным показаниям, в связи с чем для профилактики менингококковой инфекции одновременно с началом комплемент-блокирующей терапии назначали антибактериальные препараты, проникающие через гематоэнцефалический барьер, в том числе карбапенемы (меропенем), цефалоспорины 3-4 поколения или фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин). В случае стабилизации состояния пациенток в последующем выполняли вакцинацию от менингококковой инфекции вакциной Менактра®.

Первичной комбинированной конечной точкой исследования служили смерть от любых причин или развитие терминальной хронической почечной недостаточности, требующей лечения программным гемодиализом. Отдельно анализировали смертность от любых причин, частоту гематологического ответа (восстановления количества тромбоцитов и нормализации активности ЛДГ) и динамику функции почек у выживших пациенток. Безопасность комплемент-блокирующей терапии оценивали на основании нежелательных явлений, потребовавших отмены экулизумаба.

Статистический анализ проводили с помощью программных пакетов STATISTICA 6.0 и Microsoft Excel. Нормальность распределения показателей проверяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные приведены в виде среднего значения и стандартного отклонения или медианы и межквартильного размаха. Распределение большинства показателей значительно отличалось от нормального, поэтому статистическую значимость различий показателей между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. При сравнении более двух выборок использовали непараметрический аналог однофакторного дисперсионного анализа по Краскаллу-Уоллису с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Данну. Выживаемость больных была проанализирована с помощью кривых Каплана-Мейера. Значимость различий определяли с помощью критерия Гехана-Вилкоксона. Отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ) для первичной конечной точки рассчитывали с помощью логистического регрессионного анализа. Во всех случаях статистически значимыми считали различия, если вероятность ошибки первого рода не превышала 0,05.

Результаты

Демографическая и клиническая характеристика пациенток. В ретроспективное многоцентровое наблюдательное исследование были включены 74 пациентки в возрасте от 15 до 44 лет с аГУС, развившимся во время беременности или после родов (табл. 1). Лечение оригинальным экулизумабом проводилось 41 женщине, биоаналогом экулизумаба – 33. Две группы пациенток

ТАБЛИЦА 1. Клиническая и демографическая характеристика 74 пациенток с акушерским аГУС

Показатели	Оригинальный экулизумаб (n=41)	Биоаналог экулизумаба (n=33)	p
Возраст, лет	28,5 (24,0;32,0)	29,0 (22,0;35,0)	0,311
Повторная беременность, n (%)	29 (70,7)	18 (54,5)	0,155
Сроки развития ТМА, n (%)			0,208
Во время беременности	2 (4,9)	0	
После родов	39 (95,1)	33 (100)	
КАС, n (%)	41 (100)	33 (100)	-
Преэклампсия	29 (70,7)	23 (69,7)	0,920
Кесарево сечение	35 (85,4)	20 (60,6)	0,016
Кровотечение	29 (70,7)	18 (54,5)	0,155
Отслойка плаценты	15 (36,6)	9 (27,3)	0,401
Аntenатальная гибель плода	13 (31,7)	8 (24,2)	0,486
Внутриутробные манипуляции	4 (9,7)	6 (18,2)	0,495
Гистерэктомия	11 (26,8)	5 (15,1)	0,393
Инфекции*	21 (51,2)	12 (36,3)	0,248
Количество КАС	4 (1,0; 6,0)	3 (1,0; 5,0)	0,624

Примечание: *Инфекции мочевых путей (n=12), кишечная инфекция (n=11), острая респираторно-вирусная инфекция, включая COVID-19 (n=5), внутриутробная инфекция (n=8)

были сопоставимыми по клиническим и демографическим показателям (табл. 1). Ни у одной из обследованных пациенток в анамнезе не было эпизодов ТМА, в том числе во время предыдущих беременностей у повторнородящих женщин. Развитию аГУС во всех случаях предшествовали различные комплемент-активирующие состояния (КАС), в том числе преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты, антенатальная гибель плода, кровотечение, кесарево сечение и/или ампутация матки, инфекция (диарея, пищевая токсикоинфекция, мочевиная инфекция и др.). У большинства пациенток, получавших биоаналог экулизумаба, и всех пациенток, которым проводилась терапия оригинальным препаратом, ТМА развивалась после родов преимущественно в первые сутки).

У всех пациенток в обеих группах наблюдался полный симптомокомплекс ТМА в виде МАГА, тромбоцитопении и ОПП (олигурия или анурия с быстро нарастающим повышением сывороточного уровня креатинина). Тяжесть ТМА была сходной в обеих группах (табл. 2), в частности, у большинства пациенток до назначения комплемент-блокирующей терапии было начато лечение гемодиализом и имелись различные внепочечные проявления, в том числе острый респираторный дистресс-синдром, потребовавший искусственной вентиляции легких, кома, заторможенность, судороги, острая сердечная недостаточность, повреждение печени, проявлявшееся

увеличением активности аминотрансфераз, и др. В группе пациенток, получавших биоаналог экулизумаба, медиана уровня гемоглобина была выше, чем в группе пациенток, которым вводили оригинальный препарат, что, вероятно, отражало разницу в частоте кровотечений, предшествовавших развитию ТМА, между группами (54,5% и 70,7%, соответственно).

Лечение. До назначения экулизумаба терапия свежемороженой плазмой в режиме трансфузий и/или плазмообмена проводилась у 40 (97,5%) и 32 (96,9%) пациенток, получавших оригинальный экулизумаб или его биоаналог, соответственно. Плазмотерапия не позволила достичь гематологического и/или почечного ответа. Доля пациенток, начавших комплемент-блокирующую терапию в течение первой недели после появления признаков ТМА, в группе оригинального экулизумаба превышала таковую в группе биоаналога, однако разница между группами не достигла статистической значимости, а доля пациенток, которым экулизумаб был назначен в целом в течение первых трех недель, была сопоставимой (78,0% и 81,8%, соответственно). Полный индукционный курс терапии экулизумабом (900 мг 1 раз в неделю в течение 4 недель) завершили 36 и 32 пациентки, получавших оригинальный экулизумаб и его биоаналог, соответственно. Пяти и 1 пациентке в двух группах, соответственно, для полного купирования ТМА и нормализации функции почек оказалось достаточным 1-3 инфузий препарата.

Исходы. К концу индукционного курса лечения эку-

ТАБЛИЦА 2. Признаки ТМА и сроки начала терапии экулизумабом

Показатели	Оригинальный экулизумаб (n=41)	Биоаналог экулизумаба (n=33)	p
ОПП, n (%)	41 (100)	33 (100)	-
Анурия >7 дней, n (%)	9 (21,9)	7 (21,2)	0,645
Гемодиализ, n (%)	37 (90,2)	28 (84,8)	0,489
Артериальная гипертония, n (%)	36 (87,8)	30 (90,9)	0,687
Креатинин, мкмоль/л	523,0 (376,0;640,0)	424,6 (330,5;623,0)	0,261
Протеинурия, г/л	1,0 (0,9;2,4)	3,7 (2,2; 5,3)	0,008
МАГА, n (%)	41 (100)	33 (100)	-
Гемоглобин, г/л	60,5 (52,5;68,5)	67,0 (59,0;76,0)	0,023
Гаптоглобин, г/л	0,13 (0,06;0,40)	0,03 (0,0;0,04)	0,037
Шизоциты, %	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0;4,0)	0,078
ЛДГ, ед/л	2251,0 (1340,5;4499,5)	2703,7 (1676,9;3236,0)	0,653
Тромбоцитопения, n (%)	33 (100)	33 (100)	
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	42,5 (23,5;55,5)	54,0 (29,0;75,0)	0,105
Внепочечные проявления, n (%)	38 (92,7)	32 (96,9)	0,883
Повреждение печени	31 (75,6)	30 (90,9)	0,089
АСТ, ед/л	190,0 (55,0;356,0)	179,75 (63,5;304,0)	0,903
АЛТ, ед/л	140,0 (28,0;251,0)	74,0 (32,0;159,0)	0,325
Поражение легких	32 (78,0)	23 (69,7)	0,420
Искусственная вентиляция легких	21 (51,2)	15 (45,4)	0,671
Поражение ЦНС	25 (60,9)	13 (39,4)	0,067
Нарушение сознания	19 (46,3)	9 (27,3)	0,074
Поражение сердца	9 (21,9)	10 (30,3)	0,420
Острая сердечная недостаточность	4 (9,8)	6 (18,2)	0,293
Полиорганная недостаточность, n (%)	38 (92,7)	32 (96,9)	0,360
Количество пораженных органов	4,0 (3,0;4,0)	3,0 (3,0;4,0)	0,834
Сроки начала терапии, n (%)			
7 дней (ранняя)	22 (53,6)	13 (39,4)	0,162
8-20 дней (отсроченная)	10 (24,4)	14 (42,4)	0,081
21 день и более (поздняя)	9 (22,0)	6 (18,2)	0,501
Медиана, дни	7,0 (5,0;16,0)	10,0 (7,0;16,0)	0,398

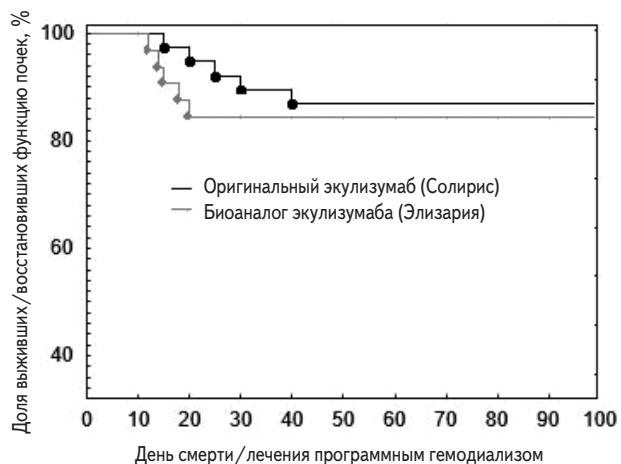


Рис. 1. Выживаемость без достижения терминальной почечной недостаточности пациенток с аГУС, получавших оригинальный эзулизумаб или его биоаналог (метод Каплана-Мейера)

лизумабом гематологический ответ (купирование гемолиза и нормализация числа тромбоцитов) был достигнут у всех выживших пациенток в обеих группах. Первичная конечная точка, включавшая в себя смерть или диализзависимую хроническую почечную недостаточность, была зарегистрирована у 8 (19,5%) из 41 пациентки, получавших оригинальный препарат, и у 6 (18,1%) из 33 женщин, которым проводилась терапия биоаналогом эзулизумаба. Кривые выживаемости без достижения диализзависимой хронической почечной недостаточности между группами не различались (рис. 1). От полиорганной недостаточности в сроки от 20 до 40 дней после развития ТМА умерли 3 (7,3%) из 41 пациентки группы оригинального эзулизумаба и 1 (3,0%) из 33 пациенток группы биоаналога (разница между группами не значима). В обеих группах случаи смерти были зарегистрированы в основном при поздней комPLEMENT-блокирующей терапии.

Частота первичной конечной точки была сходной в подгруппах пациенток, которым комPLEMENT-блокирующую терапию начинали в различные сроки от дебюта ТМА (рис. 2). Наиболее эффективным оказалось раннее лечение обоими препаратами, которое начинали в течение первой недели заболевания. В этой выборке не было зарегистрировано ни одного случая смерти от полиорганной недостаточности, а функция почек полностью восстановилась, в том числе у пациенток с диализпотребным ОПП. Среди выживших пациенток, получавших оригинальный препарат или биоаналог эзулизумаба, частота восстановления функции почек также была сопоставимой и составила, соответственно, 100% (22/22) и 100% (13/13) при ранней терапии, 77,8% (7/9) и 11/14 (78,6%) при отсроченной и 71,4% (5/7) и 60,0% (3/5) при поздней.

После купирования ТМА и завершения индукционной терапии у 22 из 38 выживших пациенток, получавших оригинальный препарат, и 31 из 32 пациенток,

которым вводили его биоаналог, была продолжена поддерживающая терапия эзулизумабом. Медиана ее длительности в двух группах составила 12,0 (8,0;24,0) и 4,0 (3,0;36,0) мес, соответственно. Случаев рецидива аГУС мы не наблюдали, том числе у пациенток, которые в 2019 г. были переведены с оригинального препарата на биоаналог, и пациенток, которые в различные сроки прекратили поддерживающую терапию.

Безопасность. Нежелательных явлений, в том числе инфекционных осложнений, потребовавших отмены эзулизумаба, в обеих группах пациенток не отмечено.

Обсуждение

Результаты нашего ретроспективного исследования свидетельствуют об отсутствии различий по эффективности и безопасности между биоаналогом эзулизумаба (Элизария) и оригинальным препаратом (Солирис) у пациенток с аГУС, связанным с беременностью. Индукционная терапия обоими препаратами позволила достичь гематологического ответа (купирования гемолиза и восстановления количества тромбоцитов) у всех выживших пациенток, а частота неблагоприятных исходов, включая смерть от полиорганной недостаточности или развитие терминальной хронической почечной недостаточности, требующей лечения программным гемодиализом, в двух группах была сопоставимой. Оптимальными оказались результаты ранней комPLEMENT-блокирующей терапии, которую начинали в течение первой недели от дебюта ТМА. В этой выборке при лечении как оригинальным препаратом, так и его биоаналогом не было зарегистрировано ни одного случая смерти, а функция почек у всех пациенток восстановилась. Ранее мы уже опубликовали результаты сравнительного исследования эффективности препаратов эзулизумаба у 50 пациенток с аГУС, связанным с беременностью [12], однако в него были включены только 9 женщин, получавших биоаналог эзулизумаба, что ограничивало силу статистического анализа и диктовало необходимость обобщения результатов лечения у большего количества пациенток.

Мы не включали в настоящее исследование пациен-

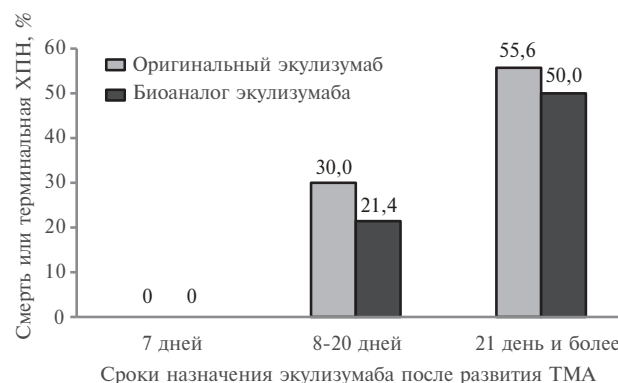


Рис. 2. Частота первичной комбинированной конечной точки в двух группах в зависимости от сроков назначения эзулизумаба

ток, которым проводилась только плазмотерапия. Однако в нашем предыдущем исследовании у 85 пациентов с аГУС, связанным с беременностью, индукционная терапия экулизумабом (в основном оригинальным препаратом) в дополнение к плазмообмену и/или трансфузиям свежесозамороженной плазмы привела к снижению риска комбинированной первичной конечной точки, включавшей в себя смерть от полиорганной недостаточности или развитие терминальной хронической почечной недостаточности, на 74% (отношение шансов [ОШ] 0,26; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,10-0,70) и риска смерти от любых причин на 89% (ОШ 0,11, 95% ДИ 0,03-0,43) по сравнению с плазмотерапией [13]. Смертность от любых причин при использовании только одной плазмотерапии достигла 34,5%. Хотя этот процент меньше, чем регистрируемый ранее при естественном течении заболевания, он все же свидетельствует об ограниченной эффективности плазмообмена в отношении купирования процесса микроциркуляторного тромбообразования, в особенности при его генерализации с развитием тяжелых жизнеугрожающих проявлений, имеющих место при аГУС, связанным с беременностью. В настоящем исследовании лечение гемодиализом в первые дни после развития ТМА было начато у 90,2% и 84,8% пациенток, получавших оригинальный экулизумаб или его биоаналог, соответственно, а внепочечные проявления, такие как острый респираторный дистресс-синдром, кома, острая сердечная недостаточность, инсульт и др., наблюдались у 92,7% и 96,9% пациенток. При этом смертность от полиорганной недостаточности в двух группах была низкой и составила 7,3% и 3,0%, соответственно, причем все случаи смерти были зарегистрированы при поздней инициации комплемент-блокирующей терапии. Эффективность экулизумаба была ранее показана и в других исследованиях у пациенток с аГУС, связанным с беременностью [14-17].

Учитывая ретроспективный дизайн исследования, мы регистрировали только нежелательные явления, потребовавшие отмены экулизумаба. Подобные нежелательные лекарственные реакции в обеих группах пациенток зарегистрированы не были, что указывает на сходный профиль безопасности оригинального экулизумаба и его биоаналога. Подавление системы комплемента под действием экулизумаба может привести к развитию инфекций, в первую очередь менингококковой. Однако профилактическое применение антибиотиков и последующая вакцинация против менингококковой инфекции, которую проводили после стабилизации состояния пациенток, позволили избежать инфекционных осложнений в нашем исследовании.

Мы не сравнивали эффективность поддерживающей терапии оригинальным экулизумабом и его биоаналогом. Тем не менее, следует отметить отсутствие рецидивов аГУС у всех выживших пациенток, в том числе прекративших лечение экулизумабом в различные сроки после купирования ТМА, а также 18 пациенток,

переведенных с оригинального препарата на биоаналог после регистрации последнего в Российской Федерации в 2019 г. В последней группе состояние гематологической ремиссии и положительная динамика показателей функции почек сохранялись после смены препарата, что подтверждало взаимозаменяемость оригинального экулизумаба и его биоаналога

Основными ограничениями исследования были ретроспективный дизайн и, соответственно, отсутствие рандомизации, что не позволяло учесть влияние возможных различий между группами на результаты индукционной терапии экулизумабом. Кроме того, исследование было непараллельным: с 2013 по 2019 г. все пациентки получали индукционную терапию Солирисом, а с 2019 г. — Элизарией. Тем не менее, полная сопоставимость обеих групп по демографическим и клиническим показателям давала основания считать такую работу правомерной. Доля пациенток, начавших комплемент-блокирующую терапию в различные сроки от момента развития ТМА, также достоверно не различалась между группами. Количество обследованных пациенток было относительно небольшим, что было связано с редкостью аГУС, связанного с беременностью, который относится к орфанным заболеваниям.

Заключение

Результаты ретроспективного исследования с «историческим» контролем показали, что биоаналог экулизумаба (Элизария) по эффективности и безопасности в лечении аГУС, связанного с беременностью, не отличается от оригинального препарата (Солирис). Частота неблагоприятных исходов ТМА была сопоставимой в группах сравнения и в основном зависела от сроков инициации комплемент-блокирующей терапии. В обеих группах наиболее эффективным было раннее применение экулизумаба, которое позволяло избежать случаев смерти и обеспечивало восстановление функции почек даже у пациенток с диализпотребным ОПП в дебюте заболевания.

Конфликт интересов: нет.

1. Смитенко И.О., Новиков П.И. Биоаналоги в лечении ревматических болезней: pro et contra. *Клин фармакол тер* 2019;28(4):50-5 [Smittenko IO, Novikov PI. Biosimilars in the treatment of rheumatic diseases: pro and contra. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(4):50-5.
2. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (Revision). CHMP/437/04 Rev 1. London, UK: 2014.
3. Евразийская экономическая комиссия. О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Решение 03.11.2016. https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411969/cncd_21112016_78.
4. US Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration. Guidance for industry scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. Rockville, MD: US Dept of Health and Human Services; 2015.
5. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Моисеев С.В. Комплемент-блокирующая терапия у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом и вторичной тромботической микроангиопатией. *Клин фармакол тер* 2023;22(2):7-14 [Korotchaeva Yu, Kozlovskaya N, Moiseev S. Complement inhibition therapy in patients with atypical hemolytic uremic syndrome and secondary microangiopathies. *Klini cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):7-14 (In Russ.)].
6. Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E, et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood* 2019; 134(Suppl 1):3748.
7. Kulagin AD, Ptushkin VV, Lukina EA, et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann Hematol*

- 2021;100(11):2689–98.
8. Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченных пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив* 2020;92(7):77–84 [Ptushkin VV, Kulagin AD, Lukina EA, et al. Results of phase Ib open multicenter clinical trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy. *Therapeutic Archive* 2020;92(7):77–84 (In Russ.)].
 9. Эмирова Х.М., Орлова О.М., Музуров А.Л. и др. Опыт применения Элизарии® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Педиатрия* 2019;98(5):225–9 [Emirova KhM, Orlova OM, Muzurov AL, et al. The experience of using Elizaria® for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2019;98(5):2259 (In Russ.)].
 10. Лаврищева Ю.В., Яковенко А.А., Кудлай Д.А. Опыт применения российского биоаналога оригинального препарата экулизумаба для лечения больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Терапевтический архив* 2020;92(6):76–80 [Lavrishcheva YuV, Jakovenko AA, Kudlay DA. The experience of using the Russian biosimilar of the original drug eculizumab for the treatment of patients with atypical hemolytic-uremic syndrome. *Therapeutic Archive* 2020;92(6):76–80 (In Russ.)].
 11. Lavrishcheva IV, Jakovenko AA, Kudlay DA. A case report of atypical hemolytic-uremic syndrome treatment with the first Russian eculizumab in adult patient. *Urol Nephrol Open Access J* 2020;8(2):37–40.
 12. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Шифман Е.М. Сравнительный анализ эффективности препаратов экулизумаба в лечении акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Клин фармакол тер* 2021;30(3):25–30 [Korotchaeva YuV, Kozlovskaya NL, Shifman EM. Comparative efficacy of the original and biosimilar eculizumab in the treatment of obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(3):25–30 (In Russ.)].
 13. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Шифман Е.М., Моисеев С.В. Экулизумаб в лечении атипичного гемолитико-уремического синдрома, связанного с беременностью: ретроспективное исследование у 85 пациенток. *Клин фармакол тер* 2023;32(3):36–43 [Korotchaeva Yu, Kozlovskaya N, Shifman E, Moiseev S. Eculizumab for pregnancy associated atypical hemolytic uremic syndrome: a retrospective study in 85 patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(3):36–43 (In Russ.)].
 14. Gupta M, Govindappagari S, Burwick RM. Pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2020;135:46–58.
 15. Fakhouri F, Scully M, Ardissino G, et al. Pregnancy-triggered atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): a Global aHUS Registry analysis. *J Nephrol* 2021;34:1581–90.
 16. Huerta A, Arjona E, Portoles J, et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2018;93(2):450–9.
 17. Bruel A, Kavanagh D, Noris M et al. Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(8):1237–47.

Biosimilar eculizumab for the treatment of pregnancy associated atypical hemolytic uremic syndrome: a retrospective comparative study

Yu. Korotchaeva¹, N. Kozlovskaya^{2,3}, T. Kirsanova⁴,
A. Balakireva⁵, E. Shifman⁶, S. Moiseev¹

¹Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov University, ²Eramishantsev City Clinical Hospital, ³Russian Peoples' Friendship University, ⁴Kulakov Scientific Research Medical Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, ⁵Lomonosov Moscow State University, ⁶Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Aim. To compare the efficacy and safety profile of the original and biosimilar eculizumab in the treatment of pregnancy asso-

ciated atypical hemolytic uremic syndrome (p-aHUS).

Material and methods. In a retrospective multicenter observational study, we enrolled 74 females (age 15 to 44 years) with p-aHUS treated with the original eculizumab (n=41) or its biosimilar (n=33) in addition to plasma therapy. Eculizumab was administered at a dose of 900 mg intravenously every week for the first 4 weeks (induction) and at a dose of 1,200 mg for the fifth week, followed by 1,200 mg every two weeks (maintenance). The primary endpoint was the combination of death from all causes and end-stage renal disease, whereas the secondary endpoints included death from all causes, normalization of blood platelet count and serum LDH activity (hematologic response) and changes in renal function in surviving patients.

Results. The baseline demographic and clinical characteristics, including the severity of thrombotic microangiopathy (TMA), were similar across the patients treated with the original and biosimilar eculizumab. Most patients from the two groups required treatment with hemodialysis within the first few days after the onset of TMA (90.2% and 84.8%, respectively) and presented with various extrarenal manifestations (92.7% and 96.9%). The hematologic response to eculizumab was achieved in all surviving patients treated both with the reference and biosimilar products. The occurrence of the primary endpoint was similar in the two groups of patients (19.5% and 18.1%, respectively). The mortality rate from multiple organ failure was also similar (7.3% and 3.0, respectively). In both groups of patients, early treatment with eculizumab initiated within one week after disease onset was the most effective and allowed to avoid death and to achieve recovery of kidney function. Discontinuation of eculizumab due to adverse reactions was not reported.

Conclusion. In patients with p-aHUS, biosimilar eculizumab (Elizaria) was as effective and safe as a reference product (Soliris).

Key words. *Pregnancy associated atypical hemolytic uremic syndrome, pregnancy, thrombotic microangiopathy.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: Yu. Korotchaeva. Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia. lumis-j@bk.ru.

To cite: Korotchaeva Yu, Kozlovskaya N, Kirsanova T, et al. Biosimilar eculizumab for the treatment of pregnancy associated atypical hemolytic uremic syndrome: a retrospective comparative study. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(2):36–41 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2024-2-36-41.