

Новые методы лечения гемофилии и других коагулопатий. Периодический обзор ЕКГ

2019 г. Первый выпуск

Февраль 2019 г.

Содержание

ПРЕДИСЛОВИЕ.....	3
ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ СОКРАЩЕНИЯ.....	4
АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О НОВЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ ТИПА А.....	5
Удлиненный период полувыведения (УПП)	5
Незаместительная терапия	6
Гемлибра® (эмицизумаб)	6
Фитусиран.....	7
Генная терапия.....	8
АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО НОВЫМ МЕТОДАМ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ «В».....	10
Удлиненный период полувыведения (УПП)	10
Незаместительная терапия	11
Фитусиран.....	11
Генная терапия.....	11
АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О НОВЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ	13
Удлиненный период полувыведения (УПП)	13
Незаместительная терапия	13
Гемлибра® (эмицизумаб)	13
Генная терапия.....	13
ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ. КОММЕНТАРИИ	14
АКТУАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ПО НОВЫМ МЕТОДАМ ЛЕЧЕНИЯ РЕДКИХ КОАГУЛОПАТИЙ.....	14
ПОЛЕЗНЫЕ НОВОСТИ	15
ДРУГИЕ НОВОСТИ.....	15

Отказ от ответственности:

Эта публикация издана Европейским консорциумом гемофилии (ЕКГ) в первую очередь как обучающий инструмент для наших национальных членских организаций (НЧО). В окружающем терапию контексте постоянно что-то меняется, поэтому мы намерены периодически публиковать актуальные обновления. Содержащаяся здесь информация, равно как и отраженные взгляды, представляют собой совместный вклад рабочей группы ЕКГ по новым препаратам. ЕКГ не занимается медицинской практикой и ни при каких обстоятельствах не рекомендует определенное лечение для конкретных пациентов. ЕКГ не гарантирует, явно или опосредованно, что указанные в данной публикации дозировки лекарственных препаратов либо другие рекомендации по лечению являются корректными. По вышеуказанным причинам перед тем, как принимать какие-либо лекарственные средства, упомянутые в данной публикации, настоятельно рекомендуется обращаться за консультацией к медицинскому специалисту и/или к письменным инструкциям, предоставленным фармацевтической компанией. ЕКГ не отдаёт предпочтения каким-либо лекарственным препаратам или их производителям; никакое упоминание наименования лекарственного препарата не означает поддержки со стороны ЕКГ.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Представляем вашему вниманию второе издание периодического обзора Европейского консорциума гемофилии (ЕКГ), посвящённое новым методам лечения гемофилии и прочих коагулопатий.

В отличие от первого издания обзора, опубликованного в мае 2018 г. и доступного на [веб-сайте ЕКГ](#), второй обзор представляет в общих чертах достижения в разработке новых терапевтических медицинских препаратов, относящиеся к периоду между маем 2018 г. и январём 2019 г. Таким образом, данное издание представляет только краткие характеристики значимых подвижек в уже проводящихся клинических исследованиях, инициирования новых клинических исследований, а также разработки новых молекул/способов лечения в области редких коагулопатий.

Как и в случае с первым изданием, основной целью данного информационного бюллетеня является обучение национальных членских организаций (НЧО) и помощь в их стремлении предоставить своим пациентам и ухаживающим за ними лицам общий обзор и понимание стремительно меняющейся обстановки в сфере разработки медицинских препаратов в области редких коагулопатий. ЕКГ призывает свои НЧО использовать и адаптировать данный бюллетень в соответствии с их национальными нуждами, но не несёт ответственности ни за какие изменения.

Информация в данном бюллетене разделена по конкретным видам коагулопатий, о которых появились новые данные. Следующий бюллетень будет выпущен в июле 2019 г.

Информация данного буклета собрана из множества источников, включая доклады на недавних научных мероприятиях (например, семинар ЕКГ по новым технологиям; ежегодное собрание Американского общества гематологии), веб-сайты (например, www.clinicaltrials.gov), а также ответы на прямые письменные запросы в адрес фармацевтических компаний. Эти сведения были переработаны и изложены простым для понимания языком. За это мы выражаем отдельную благодарность и признательность г-ну Деклану Нуну и г-же Лауре Савини.

ЕКГ также выражает благодарность рабочей группе по новым препаратам, которая выбирала материалы и контролировала составление этого бюллетеня. Члены группы:

- Доктор Мариетт Дриссенс, волонтер ЕКГ
- Доктор Радослав Качмарек, член руководящего комитета ЕКГ
- Доктор Дэн Харт, член Научно-медицинской консультативной группы ЕКГ (MASAG)
- Профессор Майк Макрис, член Медицинской консультативной группы ЕКГ (MAG)
- Доцент Брайан О'Махони, президент ЕКГ
- Г-н Дэвид Пейдж, волонтер ЕКГ
- Профессор Флора Пейванди, член Медицинской консультативной группы ЕКГ (MAG)
- Доктор Женевьева Пьету, волонтер ЕКГ
- Доктор Уве Шленкрих, волонтер ЕКГ

ЕКГ приветствует *все* разработки методов лечения, которые могут принести пользу пациентам в будущем. ЕКГ не встаёт на сторону ни одного продукта либо класса продуктов, упомянутых в данном бюллетене.

Мы надеемся, что представленная здесь информация будет полезна, и напоминаем, что мы доступны для любых вопросов.

С наилучшими пожеланиями,

Брайан О'Махони
Президент ЕКГ

Аманда Бок
Исполнительный директор ЕКГ

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

ГЧК:	Годовая частота кровотечений (ABR)
ГЧИ:	Годовая частота инфузий (AIR)
АПС:	Активированный протеин С (APC)
АОГ:	Американское общество гематологии (ASH)
АТ:	Антитромбин (AT)
ПОД:	Препараты обходного действия (BPA)
УПП:	Удлиненный период полувыведения (EHL)
ЕС:	Европейский Союз (EU)
Ф:	Фактор
FDA:	Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США
ИИТ:	Индукция иммунологической толерантности (ITI)
ВВ:	Внутривенно (IV)
ФПП:	Функциональная проба печени (LFT)
МЖНА:	Медицинский журнал Новой Англии (NEMJ)
СНЯ:	Серьезное нежелательное явление (SAE)
СПП:	Стандартный период полувыведения (SHL)
ПК:	Подкожно (SQ)
СК:	Соединенное Королевство
США:	Соединенные Штаты Америки
вг/кг:	векторные геномы на килограмм (vg/kg)
VWF:	Фактор фон Виллебрандта (ФФВ)
нед:	неделя

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О НОВЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ ТИПА А**Удлинённый период полувыведения (УПП)****Препарат Jivi® («Дживи») получил регистрационное удостоверение**

В Европейском Союзе (ЕС), Соединённых Штатах (США), Канаде и Японии [было предоставлено регистрационное удостоверение](#) для Jivi®, препарата с удлинённым периодом полувыведения (УПП) **ВАУ 94-9027** компании «Байер» (*Bayer*) для пациентов в возрасте от 12 лет и старше, ранее получавших лечение. Jivi® - это пегилированный VIII фактор, **предназначенный как для профилактики, так и для лечения кровотечений.**

Компания Bayer представила данные на конференции Американского общества гематологии (АОГ), проходившей в 2018 году в г. Сан-Диего (США). В общем медианная годовая частота спонтанных кровотечений и медианная годовая частота кровотечений в суставы были низкими (≤ 2) у пациентов, принимавших Jivi® в качестве профилактики каждые пять или семь дней в ходе исследования PROTECT VIII фазы II/III. Предварительный анализ показывает, что у пациентов, лучше других реагировавших на профилактику, проводимую раз в пять дней, было отмечено меньшее число кровотечений и суставов-мишеней в течение 12 месяцев, предшествовавших исследованию, по сравнению с пациентами, имеющими ГЧК ≥ 1 .

Актуальная информация по клиническим исследованиям и реальные данные о переводе пациентов с фактора VIII с СПП на фактор VIII с УПП: со стандартных на пролонгированные

Что касается применения пролонгированных препаратов VIII фактора, то медицинский центр для взрослых (больница «Гай энд Томас» (*Guy and Thomas*), Национальная служба здравоохранения) и **педиатрический центр** (больница «Эвелина» (*Evelina*), Лондон) из Великобритании в [совместных тезисах](#) резюмировали **опыт перевода своих пациентов с препаратов СПП на пролонгированные препараты.** 33 пациента с гемофилией типа А были переведены на препараты с УПП с уменьшением расхода единиц фактора, зафиксированном в 13 случаях из 13 у детей и в 19 случаях из 20 у взрослых, при этом расходы на лечение остались на прежнем уровне либо снизились. Минимальные остаточные уровни находились в пределах 1,8–5,9% у детей и 2,3–9,2% у взрослых. Также была отмечена особая целесообразность данного перехода для пациентов с затруднённым венозным доступом, так как это позволяет достичь требуемых остаточных уровней при меньшем количестве инъекций.

В **более подробном отчёте по британской базе данных** содержатся сведения о 61 пациенте, перешедшем со своего стандартного лечения на УПП. Их схемы лечения и годовые частоты кровотечений (ГЧК) до и после были подвергнуты сравнению и опубликованы. Медианное значение частоты инфузий упало с 3,52 до 2,38 инъекций/нед., (-32%); при этом у 91% пациентов снизилась частота инфузий. Медианное количество фактора свёртывания снизилось с 5,306 до 4,620 МЕ/нед. (-12%), уменьшившись по абсолютному значению у 73% пациентов. Медианная ГЧК составляла 2 (0-6) до перехода и 2 (0-4) после перехода (статистически не значимо), при этом не зафиксировано значимых изменений в пропорции инцидентов без кровотечений (44% до и 45% после соответственно).

В ходе **первого анализа завершённого исследования ASPIRE** было выявлено следующее: общее медианное значение ГЧК у пациентов, находящихся на профилактическом лечении препаратом rFVIIIFc **Элокта® (Elocta®)**, оставалось низким на протяжении всего исследования. При этом зафиксировано нулевое число спонтанных суставных кровотечений у пациентов всех возрастов в группе испытуемых с индивидуализированными дозировками. Общая медианная ГЧК этой группы была в пределах от 0,49 до 0,66 в различных возрастных группах, причём 92-95% испытуемых увеличили либо сохранили неизменными интервалы между приёмом лекарственного средства.

В [отчёте](#) центров лечения гемофилии США указывается, что из 15 пациентов с медианной длительностью приёма **Адиновейт® (Adynovate®)** в девять месяцев у 9 пациентов отмечено ≥ 1 кровотечения в течение шести месяцев до перехода. Самой частой причиной для перехода было желание сократить число инфузий (14 пациентов). После перехода частота инфузий сократилась у 13 пациентов, а суммарное недельное потребление фактора снизилось на 19%. Восемь (53%) пациентов не имели кровотечений после перехода, у троих (20%) было спонтанное суставное кровотечение (по сравнению с четырьмя до переключения), и ещё у троих (20%) были только нетяжёлые кровотечения из-за травм.

В ноябре [Канада](#) и Австралия санкционировали использование Адиновейт® для пациентов младше 12 лет с гемофилией типа А, основываясь на результатах исследований III фазы. Из 66 пациентов с тяжёлой гемофилией А, находящихся на профилактике, у 73% не возникло эпизодов с суставными кровотечениями, у 67% не возникло эпизодов со спонтанными кровотечениями, у 38% вообще не было кровотечений.

Новый пролонгированный VIII фактор (BIVV001) анонсирован АОГ

На ежегодной конференции АОГ в декабре 2018 г. компания «Биовератив» ([Bioverativ](#)) [представила данные](#) по новому концентрату VIII фактора, находящемуся в разработке. Препарат **BIVV001 (rFVIII-Fc-VWF-XTEN)** является новым VIII фактором с УПП, не зависящим от предела периода полувыведения, действующего на VIII фактор из-за связывания с фактором фон Виллебранда (ФВ). Это было достигнуто за счёт усиления технологии Fc в rFVIII-Fc, а также за счёт добавления полипептидов XTEN и соединения с доменом D'D3 в факторе ФВ. Шесть пациентов, однократно получивших низкую дозу (25 МЕ/кг) препарата BIVV001, продемонстрировали УПП длительностью 37,6 часов. Средняя активность VIII фактора после однократного введения низкой дозы составляла 12,2% через пять дней и 5,3% через семь дней. У первых двоих испытуемых из когорты с высокой дозировкой (65 МЕ/кг) средний уровень активности VIII фактора составил 39,6% через пять дней и 18,5% через семь дней, при этом средний период полувыведения равнялся 43,8 часам. Это должно позволить проводить профилактику гемофилии А с помощью внутривенного (ВВ) введения препарата один раз в неделю.

Незаместительная терапия

Гемлибра® (эмицизумаб)

Новые данные по исследованиям NIS, HAVEN 3 и 4

Компания «Рош» (*Roche*) опубликовала полный отчёт по результатам исследования **HAVEN 3¹ III фазы**, в котором изучалась **профилактика с помощью Гемлибра® (Hemlibra®) (emicizumab) (эмицизумаб)**, вводимого раз в неделю либо раз в две недели пациентам с гемофилией типа А без ингибиторов FVIII; а также отчёт по исследованию **HAVEN 4² фазы III**, оценивающего профилактику с помощью Гемлибра®, вводимого раз в четыре недели пациентам с гемофилией типа А с или без ингибиторов VIII фактора.

В рамках HAVEN 3 группа взрослых и группа подростков в возрасте от 12 лет и старше продемонстрировала снижение числа кровотечений, потребовавших лечения, на 96% и 97% соответственно по сравнению с пациентами, не получившими профилактики. Пятьдесят шесть процентов испытуемых на режиме введения раз в неделю и 60%, получавших препарат раз в две

¹ Клиническое исследование по оценке профилактики эмицизумабом по сравнению с отсутствием профилактики у пациентов с гемофилией А без ингибиторов (HAVEN 3).

² Исследование по оценке эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики эмицизумаба при приёме раз в 4 недели у пациентов с гемофилией А (HAVEN 4)

недели, не испытали ни одного купированного кровотечения по сравнению с пациентами из группы без профилактики, где у каждого произошло хотя бы одно кровотечение, потребовавшее лечения. По сравнению с профилактикой VIII фактором с СПП наблюдается снижение числа кровотечений, потребовавших лечения, на 68%.

В рамках HAVEN 4 взрослые и подростки в возрасте от 12 лет и старше как с ингибиторами FVIII, так и без них, при профилактике препаратом Гемлибра® с режимом раз в 4 недели показали медианную ГЧК купированных кровотечений, равную 0,0, причём у 56,1% пациентов вообще не было купированных кровотечений, а у 90,2% было три или менее купированных кровотечения.

Препарат [Гемлибра®](#) был одобрен [Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США \(FDA\)](#) в октябре 2018 г. для **стандартной профилактики** с целью предотвращения или сокращения количества кровотечений у взрослых и детей с **гемофилией А без ингибиторов**.

На конференции АОГ в 2018 г. доктор Майкл Каллаган (Dr Michael Callaghan) представил данные **исследования NIS**, проведенного *Roche* **до того, как пациенты получили лечение препаратом Гемлибра®** в рамках программы **HAVEN**. Было задействовано 103 пациента в когорте с ингибиторами и 94 – в группе без ингибиторов. В группе пациентов с ингибиторной формой суммарно отмечено 1596 кровотечений, из которых 58,7% потребовало лечения, а 41,3% - не потребовало. В группе без ингибиторов было 1456 кровотечений, из которых 86,5% потребовало лечения, а 13,5% - не потребовало.

Причины кровотечений, потребовавших остановки, в обеих группах примерно поровну разделились между спонтанными и травматическими. Кровотечения при хирургических вмешательствах либо при проведении процедур не учитывались; однако картина с кровотечениями, оставленными без лечения, выглядела совсем иначе. Так, спонтанные кровотечения стали причиной двух третей всех кровотечений, оставленных без лечения у пациентов с ингибиторами, и только треть - у пациентов без ингибиторов. Травмы были причиной кровотечений, оставленных без лечения, у одной трети пациентов с ингибиторами и у двух третей пациентов без ингибиторов. Из этого следует, что в дальнейшем исследования должны сообщать данные как по купированным кровотечениям, так и по оставленным без лечения. Также может оказаться полезным исследовать процесс принятия решения о лечении кровотечения, чтобы лучше понять, какие именно кровотечения оставляются без лечения, и каковы при этом могут быть долгосрочные последствия.

1 февраля 2019 г. **Комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)** в рамках Европейского агентства лекарственных средств (**European Medicines Agency, EMA**) [объявил](#) о положительном заключении по применению **Гемлибра® для стандартной профилактики случаев кровотечений у взрослых и детей с тяжёлой формой гемофилии А (врождённый дефицит фактора VIII, уровень VIII фактора <1%) без ингибиторов к фактору VIII**.

Фитусиран

Актуальная информация по фитусирану

На конференции АОГ в 2018 г также были представлены новые сведения о **фитусиране компании Sanofi**. В сентябре 2017 г. [открытое дополнительное исследование \(OLE\) II фазы](#) было временно приостановлено для расследования случая смерти от тромбоза синуса твёрдой мозговой оболочки. После проведённого расследования применение фитусирана было продолжено в декабре 2017 г. с корректировками в протоколе по действиям в случае кровотечения и мониторингу безопасности. До приостановки 28 пациентов получали лечение в течение периода до 20 месяцев в рамках II фазы исследования OLE. По данным на июнь 2018 г. у пациентов, ранее получавших фитусиран, активность антитромбина (АТ) увеличилась во время приостановки. Через пять месяцев медианное процентное содержание АТ увеличилось до >60%.

Предварительный анализ последовательного восстановления уровней АТ с течением времени показал повышение медианной суммарной ГЧК с 1,43/год перед перерывом в приёме препарата до 6,07/год во время перерыва. В настоящий момент проводятся **исследования (ATLAS) III фазы** для пациентов с гемофилией типа А и В как с ингибиторами, так и без них. ATLAS-INH (NCT03417102) и ATLAS-A/B (NCT03417245) ориентированы на пациентов, получающих лечение по требованию, а ATLAS-PPX (NCT03549871) предназначен для пациентов, находящихся на профилактике.

Актуальная информация по анти-ИПТФ BAY1093884

Компания Bayer перешла ко [II фазе по анти-ИПТФ BAY1093884 собственной разработки.](#)

Генная терапия

Актуальная информация по клиническим исследованиям генной терапии VIII фактора с помощью валоктокоджена роксапаровека (valoctocogene roxaparvovec) (BMN 270)

Валоктокоджен роксапаровек производства компании «Биомарин» (*Biomarin*), ранее известный как **BMN 270**, прошёл **четыре клинических исследования по лечению гемофилии А**. Была инициирована **программа фазы III (GENEr8-1 and GENEr8-2)**, исследующая два уровня дозировок.

Исследование [GENEr8-1](#) теперь будет включать 130 пациентов, набор которых предполагается полностью завершить во втором квартале 2019 г. Критерии отбора для GENEr8 будут несколько сужены, чтобы соответствовать критериям исследования фазы II; в исследовании не будут участвовать пациенты с ВИЧ или лёгкой степенью заболевания печени. Это изменение было внесено по той причине, что у одного пациента наблюдалось чрезмерное повышение результатов функциональных проб печени (ФПП), обусловленное взаимодействием с препаратом «эфавиренц» (efavirenz), который используется для лечения ВИЧ и может вызывать токсическое поражение печени. После смены препарата повышенные показатели ФПП нормализовались. В ходе исследования повышения ФПП купируются стероидами по необходимости, таким образом профилактику стероидами не включили и не добавили в протокол. Профилактика стероидами применялась в исследовании фазы I/II и не дала явных преимуществ.

В настоящее время проходит начатое в мае 2018 г. [исследование фазы I/II по оценке безопасности валоктокоджена роксапаровека у пациентов с уже существующим иммунитетом к аденоассоциированному вирусу \(AAV\) 5.](#)

Помимо этого сейчас идут два **глобальных неинтервенционных исследования**, одно из которых изучает **серопревалентность AAV у пациентов с тяжёлой формой гемофилии А**, а другое определяет **исходные характеристики гемофилии А**. Эти когорты будут пригодны для последующего включения в исследования GENEr8-1 и GENEr8-2.

Основываясь на недавно изданном в США [«Проекте рекомендаций FDA по генной терапии гемофилии у человека»](#), Биомарин ожидает, что данные, полученные в 2019 году, потенциально могут способствовать подаче заявки на регистрацию по ускоренной процедуре одобрения во второй половине 2019 г.

На конгрессе Всемирной федерации гемофилии в Глазго были представлены данные по исследованию GENEr8-1, свидетельствующие об устойчивой тенденции к значительному сокращению числа кровотечений, для лечения которых потребовалось введение фактора VIII. При этом на 97% сократилась ГЧК, отсутствовали спонтанные и прекратились любые кровотечения в суставы на втором году. Качество жизни, как продемонстрировали измерения с помощью опросника «Гемо» по шести областям (Haemo-QoL-A), улучшилось во всех областях.

Через 104 недели после введения средний уровень активности фактора VIII у участников исследования GENEr8-1 в диапазоне нормы составляет 59%, а медианное значение почти соответствует нормальному и равно 46%.

В исследовании GENEr8-2 также было достигнуто значительное снижение числа кровотечений, потребовавших введения фактора VIII; значение ГЧК сократилось на 92%.

В исследовании GENEr8-1 средние уровни активности VIII фактора с 20 по 104 неделю стабильно удерживались в нормальном диапазоне или близко к нормальному. Ни у одного из участников он не превысил верхней границы нормы на 104 неделе (в процентном выражении от нормального показателя активности фактора в крови).

Через 52 недели после введения среднее и медианное значения уровней активности фактора VIII в крови составляют 32%.

Актуальная информация по клиническим испытаниям генной терапии VIII фактора с помощью SPK-8011

Представленные компанией «Спарк» (*Spark*) в июле 2018 г. данные о [предварительных исследованиях I/II фазы](#) по экспериментальному препарату **SPK-8011** при **гемофилии А** продемонстрировали, что у всех 12 участников ГЧК сократилась на 97% с аналогичным сокращением (на 97%) ГЧИ (годовой частоты инфузий).

Первоначальные доказательства стабильной экспрессии фактора VIII без падения уровня плато были получены у двух участников в когорте 5×10^{11} вг/кг, находившихся под наблюдением более одного года. Дозозависимая реакция проявилась с уровнем экспрессии VIII фактора в диапазоне 16-49% при среднем значении 30% через 12 недель после введения вектора у пяти участников в когорте 2×10^{12} вг/кг. По данным, представленным АОГ в декабре 2018 г., *объективно отмечено* сокращение кровотечений - на 94%, инфузий - на 95%. Семи участникам потребовалось стероидное лечение трансамината (повышенной активности печеночных ферментов). При этом у двоих из них экспрессия VIII фактора была серьезно утрачена; у одного из этих пациентов уровень упал с 29% до <5%. Что касается уровней VIII фактора по всем 12 пациентам, то они не были представлены. Было объявлено об одном серьезном нежелательном явлении (СНЯ), а именно: о повышении уровня печеночных трансаминаз, купированном внутривенным и пероральным приемом кортикостероидов. Ожидается, что III фаза исследований будет проходить с профилактическим приемом стероидов, чтобы избежать трансамината или уменьшить его проявление.

Актуальная информация по клиническим исследованиям GO-8 генной терапии VIII фактора

На конференции АОГ в 2018 г. доктором Чоудари (Dr Chowdary) были [представлены данные](#) по клиническим исследованиям **GOy-8 (GO-8) (NCT03001830)** в *Университетском колледже Лондона (UCL)*.

К настоящему моменту в рамках исследования были пролечены 4 пациента. У двух пациентов из группы средней дозы достигнуты уровни 34% и 63% соответственно. У троих из четверых развился трансаминит, купированный стероидами. В исследовании применялся модифицированный фактор VIII, созданный для повышенной экспрессии в клетках печени после доставки AAV. При этом профилактический приём стероидов не предотвратил приступов трансамината.

Актуальная информация по исследованию АЛТА (ALTA)

В октябре 2018 г. компания «Сангамо» (*Sangamo*) представила результаты анализа данных по безопасности и эффективности препарата **SB-525 при гемофилии А**, полученные в ходе [фазы I/II в исследовании Алта \(Alta\)](#) по шести пациентам, распределённым по дозировкам в три когорты.

Согласно этому анализу использование SB-525 продемонстрировало зависимость от дозы эффективность воздействия на уровни фактора в сыворотке. В целом лечение переносилось участниками хорошо. СНЯ, связанных с лечением, не возникло, и не потребовалось проводить терапию с постепенным снижением дозы пероральных стероидов.

Независимый Комитет по мониторингу безопасности, осуществляющий надзор за исследованиями, рекомендовал продолжить исследование с переходом к следующей повышающей дозировке.

Начинаются исследования «Гет 8» (Get8)

Компания «Байер» (Bayer) приступает к исследованию [Get8](#): на сегодняшний день уже включены и получили дозировку два пациента.

Доклинические исследования AMT-180 генной терапии при гемофилии А (с наличием ингибиторов и без)

Компания «ЮниКьюр» (UniQure) объявила о начале **доклинических разработок** препарата [AMT-180](#) для генной терапии при гемофилии А, куда будут включены пациенты, **имеющие ингибиторы сейчас или имевшие их в прошлом.**

В исследовании используется модификация гена IX фактора, сконструированного так, чтобы обойтись без фактора VIII, поэтому на данном этапе в исследование планируется привлечь пациентов с гемофилией А (как с ингибиторами, так и без).

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО НОВЫМ МЕТОДАМ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ «В»

Удлиненный период полувыведения (УПП)

Актуальная информация по клиническим исследованиям и реальные данные о переводе пациентов с фактора XI с СПП на фактор XI с УПП: со стандартных на пролонгированные

Что касается применения пролонгированных препаратов XI фактора, то медицинский центр для взрослых (больница «Гай энд Томас» (Guy and Thomas), Национальная служба здравоохранения) и **педиатрический центр** (больница «Эвелина» (Evelina), Лондон) из **Великобритании** в [совместных тезисах](#)³ резюмировали **опыт перевода своих пациентов с препаратов СПП на пролонгированные препараты.** У всех восьми пациентов с гемофилией В, переведённых на препараты с УПП (пять на **Alprolix**[®], три на **Idevion**[®]), уменьшилось количество единиц потребляемого фактора при сохранении прежней стоимости лечения или её снижении. Остаточные уровни фактора у детей находились в диапазоне 2,3 - 9,2%, а у взрослых диапазон составил 9,3 - 10,3%. Такой перевод был особенно целесообразен для пациентов с плохим венозным доступом, поскольку позволил достичь надежных уровней, несмотря на уменьшенное количество инфузий.

В своем [отчёте](#)⁴ об **опыте массового перевода пациентов**, получающих заместительную терапию, **на пролонгированный рекомбинантный фактор IX в Ирландии, доктор Лавин (Dr. Lavin) из больницы Св. Иакова (St. James Hospital)** сообщает о переводе 28 взрослых пациентов с медианным возрастом 43,6 лет. Двадцать один пациент из этой группы уже находился на профилактическом лечении. После перевода на пролонгированный препарат все пациенты перешли на режим профилактического лечения. При этом средняя профилактическая дозировка сократилась с 77,2 МЕ/кг/нед. до 55,1МЕ/кг/нед. Остаточные

³ Тезисы M-P-083 (354)

⁴ Тезисы M-P-035 (513)

уровни фактора IX повысились (с 0,05 МЕ/мл до 0,08МЕ/мл) несмотря на уменьшенное среднее потребление IX фактора. Кроме того, у 26 пациентов по результатам оценки улучшилось состояние суставов с наибольшим прогрессом в характеристиках походки.

В **Шотландии** отмечены аналогичные [результаты](#). Здесь 11 взрослых и четверых детей с гемофилией В перевели на пролонгированные концентраты фактора (13 - на **Idelvion**[®] и 2 - на **Alprolix**[®]). В целом остаточные уровни IX фактора зарегистрированы в диапазоне 0,05-0,13 МЕ/мл. У всех пациентов (кроме одного) на пролонгированных препаратах сократилось количество дней с лечением. Наличие инвалидности совсем не позволяло этому вышеупомянутому пациенту проводить профилактику стандартными препаратами, с использованием пролонгированного концентрата фактора профилактика стала возможна.

Первичный анализ законченного исследования **«Би-ЙОНД» (B-YOND)** демонстрирует, что у взрослых и подростков на режиме еженедельной профилактики препаратом рекомбинантного фактора IX (rFIXc) (**Alprolix**[®]) медианные значения ГЧК в суставы и спонтанных ГЧК в суставы составили, соответственно, 0,67 и 0,38. Медианное значение ГЧК в суставы у педиатрических пациентов равнялось 0,00. Помимо этого, 85% взрослых пациентов и 93% детей либо увеличили продолжительность между введениями, либо сохранили её прежней во время дополнительного исследования; при этом промежуток между введениями дозы мог длиться до 14 дней.

Актуальная информация по IX фактору с подкожным введением

На своем **конгрессе** в 2018 г. Международное общество по изучению тромбозов и гемостаза представило данные по **далцинонакогу альфа (dalcinonacog alfa (DalcA))**, разрабатываемому компанией «Каталист Биосайенсиз» (*Catalyst Biosciences*). Согласно докладу **вводимый подкожно (ПК) улучшенный фактор IX** (в 22 раза более действенный) повысил уровни фактора IX до верхней границы лёгкой формы гемофилии (> 30%). Как показывают данные, нейтрализующие антитела (в одном случае - переходящие), зарегистрированные у двух двоюродных братьев, не вступают в перекрестную реакцию и не ингибируют фактор IX дикого типа.

В настоящий момент ведется отбор шести пациентов на 28-дневное исследование фазы IIb по определению дозирования подкожного введения. В декабре 2018 г. компания «Каталист» (*Catalyst*) опубликовала результаты всесторонней оценки иммуногенного риска препарата DalcA, согласно которым у него такая же низкая иммуногенная способность, как у **BeneFIX**[®] и у других имеющихся в продаже факторов XI дикого типа [природной формы].

Незаместительная терапия

Фитусиран

Обратитесь к разделу «Незаместительная терапия. Фитусиран».

Генная терапия

Актуальная информация по исследованию «ХОУП Би FIX» (HOPE B FIX) (генная терапия IX фактора)

В июне 2018 г. компания «ЮниКьюр» (*UniQure*) включила первого пациента в свое опорное клиническое исследование **III фазы HOPE-B («Хоуп-Би»)**, в рамках которого пациентам с гемофилией тяжёлой и средней степени проводится экспериментальная генная терапия препаратом **AMT-061**, где на основе AAV5 внедряется вариант фактора IX «Падуа» (FIX-Padua).

В исследование HOPE-B будут включены около 50 пациентов, которых проверят на наличие уже существующих нейтрализующих антител к AAB5. При этом пациенты с наличием такого титра не будут исключаться из исследования. Параллельно с подготовительной фазой опорного исследования HOPE-B компания «ЮниКьюр» проводит короткую фазу IIb для [подтверждения дозирования](#) препарата АМТ-061 у пациентов с гемофилией В. На этом этапе исследования АМТ-061 – фаза IIb – трём пациентам с тяжёлой гемофилией В было сделано однократное внутривенное введение препарата АМТ-061 в объёме 2×10^{13} кв/кг (капсид вектора/кг).

Через шесть недель после введения средний уровень активности фактора IX у троих пациентов составил 31% от нормального. Через десять недель первый пациент вышел на уровень фактора IX в 37% от нормального. У второго пациента этот уровень составил 23% через восемь недель, а у третьего – 30% через шесть недель после введения. Ни у кого из пациентов не произошло значительной утраты активности IX фактора; кровотечений не было отмечено; заместительной терапии фактором свертывания IX также не потребовалось. Лишь у одного пациента наблюдался незначительный, бессимптомный подъём уровней ферментов печени, который, однако, быстро прошел без какого бы то ни было лечения.

Актуальная информация по исследованию генной терапии IX фактора с помощью фиданакогена элапаровека (fidanacogene elaparvovec) (SPK-9001)

На момент прекращения сбора данных по исследованию - 7 мая 2018 г. - компания «Спарк» (Spark) и её партнер «Пфайзер» (Pfizer) [представили информацию](#) по 15 пациентам, участвовавшим в [I/II фазах исследования генной терапии](#). По 13 пациентам были доложены стабильные уровни фактора IX выше 12 % через 12 недель после терапии. У всех 15 участников ГЧК сократилась на 98%, а ГЧИ снизилась на 99%.

Актуальная информация по исследованию генной терапии IX фактора с помощью scAAV2/8-LP1-hFIXco

На ежегодной конференции АОГ 2018 г. [д-р Рейс \(Dr. Reiss\)](#) представил последние данные по изначальному исследованию [д-ра Натвани \(Nathwani\)](#) по генной терапии при гемофилии В (Больница Ройал Фри / Детская исследовательская больница св. Иуды (Royal Free/ St Jude)), опубликованному в «Медицинском журнале Новой Англии». Уровень экспрессии фактора IX остаётся стабильным в течение последующего наблюдения на протяжении 8,6 лет. Средние уровни фактора IX в когортах с низкой, средней и высокой дозировками составили, соответственно, 1,9; 2,3 и 5,1%.

Актуальная информация по исследованию генной терапии IX фактора с помощью FLT180a

В ходе ежегодной конференции АОГ в 2018 г. профессором Натвани ([Nathwani](#)) [были представлены](#) предварительные данные по новому генотерапевтическому исследованию «Фрилайн» (Freeline) FLT180a. Два пациента, получившие дозировку в когорте с наименьшей дозой, вышли на уровни в 42% и 49% без появления трансамината; однако этим пациентам проводилась стероидная профилактика.

Актуальная информация по испытаниям SB-FIX с редактированием генома

Компания «Sangamo Therapeutics» (Сангамо Терапьютикс) объявила о лечении первого пациента в [фазе I/II клинических испытаний](#) по оценке SB-FIX. Это исследование [терапии с редактированием гена «ин виво»](#) у пациентов с гемофилией В. В отличие от прочих случаев генотерапии с помощью AAV препарат SB-FIX сконструирован с целью точной и необратимой интеграции гена фактора IX в ДНК.

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О НОВЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ

Удлиненный период полувыведения (УПП)

Актуальная информация по MarzAA

Компания «Каталист Байо» (*Catalyst Bio*) [представила данные](#) по проводимым исследованиям препарата **марзептаког альфа (активированный) (Marzeptacog alfa (activated) (MarzAA))**.

В исследованиях с ежедневным **подкожным** введением препарата **фактора VIIa** участвовали девять пациентов с медианным значением ГЧК = 16,25. Медианная биодоступность подкожного препарата составила 22%, а период его полураспада равнялся 13,1 часам по сравнению с 3,9 часами при внутривенном введении. За время исследования зарегистрирована одна смерть от кровоизлияния в мозг. Однако расследование установило, что она была вызвана невылеченной у пациента гипертензией и не связана с изучаемым препаратом.

Закончено клиническое исследование препарата rFVIIa-FP

Компания «Си Эс Эл Беринг» (*CSL Behring*) завершила исследование препарата **rFVIIa-FP**.

Незаместительная терапия

Фитусиран

Обратитесь к разделу «Незаместительная терапия. Фитусиран» по гемофилии А. Единственным дополнением станет информация об **исследованиях III фазы ATLAS-INH (NCT03417102)** для пациентов с гемофилией А и В, осложнённой ингибиторами.

Гемлибра® (эмицизумаб)

Актуальная информация по исследованию HAVEN 2

По **новым данным** о ходе исследования **HAVEN 2** (компания «Рош» (*Roche*)), представленным на ежегодной конференции АОГ в **2018** году, у 77% детей (n=65) с ингибиторами при терапии препаратом раз в неделю не было зарегистрировано ни одного кровотечения, потребовавшего лечения. Режим лечения один раз в неделю показал снижение на 99% количества кровотечений, потребовавших лечения, по сравнению с ранее применявшимися препаратами обходного действия (ПОД) у пациентов на профилактике (n=15) и по требованию (n=3); результаты получены при сопоставлении данных у одних и тех же пациентов.

По новой информации у 90% детей с ингибиторами, получавших терапию один раз в две недели (n=10), и у 60% детей, получавших лечение один раз в четыре недели (n=10), не было зарегистрировано ни одного кровотечения, нуждавшегося в лечении. При этом оба режима дозирования продемонстрировали клинически значимый уровень для контроля кровотечений.

Генная терапия

Начинаются клинические исследования на людях по генной терапии гемофилии А с ингибиторами

Компания «Спарк» (*Spark*) получила разрешение от FDA (Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США) на препарат **SPK-8016 (NCT03734588)**, созданный на основе ААВ собственной разработки и предложенный для **генной терапии** пациентов с **гемофилией А с ингибиторами**. Данные, полученные при исследованиях на животных, говорят о том, что генная терапия может запустить иммунотолерантность у пациентов с ингибиторами.

Доклинические исследования препарата АМТ-180 для генной терапии при гемофилии А (с ингибиторами и без)

Обратитесь к разделу о генной терапии при гемофилии А.

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ. КОММЕНТАРИИ

Генная терапия стоит на пороге введения в лечебную практику. Клинические испытания свидетельствуют о повышении активности факторов VIII и IX до почти нормальных уровней, о сокращении количества кровотечений и о снижении потребности в заместительной терапии факторами VIII и IX после введения векторов с помощью ААВ. При этом характеристики безопасности положительные и в целом управляемые. **Настало время, когда пациентам предстоит задуматься о жизни после переноса генов. Следует ли считать, что теперь человек «излечился» от гемофилии? Требуется определиться со своими ожиданиями, особенно в отношении уровня физической активности и риска кровотечений в период непосредственно после проведённого лечения.** Несмотря на то, что, действительно, у таких пациентов теперь болезнь проявляется клинически слабо (лёгкий фенотип), в организме может сохраниться повышенный риск кровотечений и суставных повреждений из-за долгих лет жизни с тяжёлой гемофилией. Это **потребуется иного подхода к ведению пациента по сравнению с более типичными больными с лёгкой формой гемофилии.** К обсуждению нижеперечисленных тем **нужно приступить** в ближайшее время:

- **Как, вероятнее всего, изменится риск кровотечений?** (например, возможно, что риск каких-то кровотечений сохранится, допустим, при травмах);
- С кем (контактные данные) следует обсудить **возможные положительные и сложные эмоциональные переживания** в связи с изменением привычного лечения гемофилии;
- Любые необходимые меры предосторожности, чтобы **избежать вертикальной передачи или передачи через окружающую среду** (например, правильная барьерная контрацепция во время секса до тех пор, пока вектор не будет выведен из организма).

АКТУАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ПО НОВЫМ МЕТОДАМ ЛЕЧЕНИЯ РЕДКИХ КОАГУЛОПАТИЙ

У препарата «НовоСэвен» (Novo Seven®) расширена лицензия, с включением тромбастении Гланцмана

У препарата «НовоСэвен» (NovoSeven® RT) компании «Ново Нордиск» (Novo Nordisk) **расширена область лицензированного применения** с показанием к лечению тромбастении Гланцмана, рефрактерной к трансфузии тромбоцитарной массы, как у пациентов с тромбоцитарными антителами, так и без них.

Постмаркетинговые исследования препарата «Обизур» (Obizur®)

Рекомбинантный свиной фактор VIII «Обизур» (Obizur®) компании «Шайер» (Shire) был лицензирован в Европе для лечения кровотечений у взрослых с приобретённой гемофилией, вызванной спонтанным развитием антител, инактивирующих фактор VIII. Первоначальное решение было принято после исследования на 28 взрослых пациентах.

В ходе **двух постмаркетинговых исследований (NCT02610127 и NCT03199794)** будут собраны данные с целью расширения информации по применению и дозированию. В настоящий момент препарат не лицензирован для лечения наследственной гемофилии.

ПОЛЕЗНЫЕ НОВОСТИ

Разработка ингибитора АПС

Активированный протеин С (АПС) через инактивацию фактора Va разрушает комплекс, образующий тромбин. Нарушение в этом механизме (например, мутация фактора V Лейдена) повышает вероятность тромбоза, но при наследовании вместе с гемофилией оно приводит к снижению кровотечений. В этой связи избирательное ингибирование АПС могло бы иметь эффект в лечении гемофилии. Компания «Апсинтек» (*Apcintex*) разработала **ингибитор АПС**, однако пока не приступила к клиническим исследованиям, которых вполне можно ожидать, учитывая количество показаний, в том числе и редкие коагулопатии. Следите за новостями.

Программа «ИДО 8 (IDO 8) получила статус «орфанного препарата» в Евросоюзе и США

Программа «ИДО 8» (**IDO 8**) компании «Идоген» (*Idogen*) направлена на разработку толерогенной клеточной терапии для пациентов с ингибиторами. Такая **клеточная терапия станет альтернативой индукции иммунной толерантности (ИИТ)**. Компания «Идоген» получила статус разработчика орфанного препарата в Евросоюзе и США.

Прогресс в области клеточной терапии при гемофилии

Проект «ГемАкьюр» (*HemAcure*) разрабатывает инновационное предложение о **выделении клеток из крови пациента с гемофилией А и последующей генетической коррекцией в них фактора VIII**. Откорректированные клетки затем умножаются, т.е. выращиваются в лаборатории, а когда их станет достаточно для выработки адекватного количества VIII фактора, исправленные клетки вновь пересаживаются пациенту в медицинском устройстве, разработанном для терапевтических клеток (мешочек **Cell Pouch™**). Клетки из такого имплантированного мешочка (искусственного органа) по кровеносным сосудам будут попадать в организм пациента, обеспечивая непрерывное поступление и поддержание фактора VIII на устойчивом уровне. Пока разработки находятся на самой ранней стадии.

Компания «Сигилон Терапьютикс» (*Sigilon Therapeutics*) также разрабатывает аналогичную стратегию в рамках своей **программы SIG-003**.

ДРУГИЕ НОВОСТИ

Компания «Такеда» (*Takeda*) приобретает компанию «Шайер» (*Shire*)

Европейский антимонопольный директорат одобрил победу японской фармацевтической компании «Такеда» (*Takeda*) в тендере на приобретение компании «Шайер» (*Shier*). Сделка о покупке компании «Шайер» будет завершена после одобрения акционерами с обеих сторон.