



# **Инновационные методы лечения гемофилии и других нарушений гемостаза.**

## **Периодический обзор ЕКГ**

**Второй выпуск. 2020 г.**

**НОЯБРЬ 2020 г.**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ПРЕДИСЛОВИЕ .....</b>   | <b>3</b>  |
| <b>СОКРАЩЕНИЯ .....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>ОСНОВНЫЕ СОБЫТИЯ .....</b>  | <b>6</b>  |
| Гемофилия А.....   | 6         |
| Гемофилия В.....   | 6         |
| Гемофилия А и В с ингибиторами и без ингибиторов .....   | 6         |
| <b>АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИННОВАЦИОННЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ А .....</b>                                      | <b>7</b>  |
| Заместительная терапия фактором свертывания .....  | 7         |
| Незаместительные методы лечения.....   | 8         |
| Генная терапия.....  | 11        |
| <b>АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИННОВАЦИОННЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ В.....</b>                                       | <b>15</b> |
| Заместительная терапия фактором .....  | 15        |
| Генная терапия.....  | 16        |
| <b>АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИННОВАЦИОННЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ А ИЛИ В.....</b> | <b>21</b> |
| Препараты обходного действия .....   | 21        |
| Незаместительная терапия .....   | 21        |
| <b>АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИННОВАЦИОННОМ ЛЕЧЕНИИ ГЕМОФИЛИИ А И В.....</b>   | <b>24</b> |
| Незаместительная терапия .....   | 24        |
| <b>АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИННОВАЦИОННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА .....</b>                                      | <b>27</b> |
| <b>ТАБЛИЦА МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ.....</b>  | <b>28</b> |

### Отказ от ответственности

Данное издание подготовлено Европейским консорциумом гемофилии (ЕКГ) преимущественно с образовательной целью для своих национальных членских организаций (НЧО). Поскольку в области методов терапии постоянно происходят изменения, мы намерены регулярно публиковать актуальные обновления. Информация, содержащаяся в настоящем документе, а также высказываемые точки зрения являются коллективным вкладом Рабочей группы ЕКГ по новым препаратам. ЕКГ не занимается медицинской практикой и ни в коем случае не даёт рекомендаций относительно применения какого-либо определённого вида лечения конкретным лицам. ЕКГ никак не заявляет, явно или опосредованно, что указанные в данной публикации дозировки лекарственных препаратов либо другие рекомендации по лечению являются корректными. По этим причинам пациентам настоятельно рекомендуется перед приёмом любого лекарственного средства, упомянутого в настоящем издании, обращаться к медицинскому консультанту и/или сверяться с печатной инструкцией, предоставляемой 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

Перед вами периодический обзор, в котором Европейский консорциум гемофилии (ЕКГ) освещает инновационные методы лечения гемофилии и прочих редких коагулопатий.

Этот выпуск в основном посвящен новостям виртуального саммита Всемирной федерации гемофилии (ВФГ) (июнь 2020 г.) и виртуального конгресса Международного общества по тромбозам и гемостазу (ISTH) (июль 2020 г.), а также новой отраслевой и общей информации. С тезисами докладов на мероприятиях [ВФГ](#) и [ISTH](#) можно ознакомиться в интернете. В конце для удобства приведена таблица по всем упомянутым здесь препаратам и другим инновационным разработкам. Надеемся, это поможет вам лучше ориентироваться в мире терапии.

Настоящий бюллетень призван дать национальным членским организациям (НЧО) актуальную информацию, а также общий обзор и понимание стремительно меняющейся ситуации с разработкой медицинских препаратов, применяемых при редких коагулопатиях. ЕКГ поддерживает стремление НЧО адаптировать данную информацию в соответствии с потребностями своей страны, но не несёт ответственности за внесенные изменения.

Информация в выпуске сгруппирована по видам заболеваний: гемофилия А и В; ингибиторная форма гемофилии; болезнь Виллебранда; прочие редкие нарушения свертываемости крови.

ЕКГ также выражает благодарность Рабочей группе по новым препаратам за отбор материала и его публикацию. Члены группы:

- Доктор Мариетт Дриссенс, волонтер ЕКГ
- Доктор Радослав Качмарек, член руководящего комитета ЕКГ
- Доктор Дэн Харт, член Научно-медицинской консультативной группы ЕКГ (MASAG)
- Доктор Илмар Круис, волонтер ЕКГ
- Проф. Майк Макрис, председатель Медицинской консультативной группы ЕКГ (MAG)
- Г-н Деклан Нун, президент ЕКГ
- Доцент Брайан О'Махони, член Научно-медицинской консультативной группы ЕКГ
- Г-н Дэвид Пейдж, Канадское общество гемофилии
- Проф. Флора Пейванди, член Медицинской консультативной группы ЕКГ
- Женеваева Пьету, кандидат наук (PhD), волонтер ЕКГ
- Г-жа Лора Савини, сотрудник ЕКГ по общественной политике и связям
- Доктор Уве Шленрих, волонтер ЕКГ

ЕКГ приветствует любые потенциально эффективные для пациентов разработки, но при этом не встаёт на сторону какого-либо из упомянутых препаратов или их класса. Данный документ не может заменить профессиональную медицинскую консультацию.

Надеемся, что собранная информация будет полезной. Всегда рады вашим вопросам.

С наилучшими пожеланиями,

Деклан Нун  
Президент ЕКГ

Аманда Бок  
Исполнительный директор ЕКГ

## СОКРАЩЕНИЯ

|          |  |
|----------|--|
| ААВ:     | аденоассоциированный вирус (AAV)                         |
| АСД:     | альбумин-связывающие домены (ABD)                        |
| ГЧК:     | годовая частота кровотечений (ABR)                       |
| НЯ:      | нежелательные явления                                    |
| ППК:     | площадь под кривой (AUC)                                 |
| АКПК:    | активированный препарат протромбинового комплекса (aPCC) |
| ПОД:     | Препараты обходного действия (BPA)                       |
| БЕ/мл:   | единиц Бетезда на мл (BU/ml)                             |
| КРНС:    | Канадский регистр нарушений свертываемости (CBDR)        |
| КИ:      | клиническое исследование                                 |
| ЕМА:     | Европейское медицинское агентство (ЕМА)                  |
| FDA:     | Управление по контролю за продуктами и лекарствами США   |
| FIX:     | фактор IX  |
| FVIII:   | фактор VIII  |
| к.г./кг: | копий генома на килограмм (gc/kg)                        |
| ч:       | человеческий   |
| ГА:      | гемофилия А  |
| ГАСИ:    | гемофилия А с ингибиторами                               |
| ГВ:      | гемофилия В  |
| ЛсГВ:    | лица с гемофилией В                                      |
| ННHS:    | Шкала оценки состояния суставов при гемофилии            |
| МКР:     | Межквартильный размах (IQR)                              |
| ISTH:    | Международное общество по тромбозам и гемостазу          |
| МЕ:      | международных единиц (IU)                                |
| МЕ/дл    | Международных единиц на децилитр (IU/dl)                 |
| МЕ/кг:   | международных единиц на килограмм (IU/kg)                |
| n=:      | число  |
| НАт:     | нейтрализующие антитела (Nabs)                           |
| пл:      | плазменный (pd)  |
| ФК:      | фармакокинетика  |
| ПФК:     | профилактика   |
| ЛсГА:    | лица с гемофилией А                                      |
| ЛсГВ:    | лица с гемофилией В                                      |
| р:       | рекомбинантный (r)                                       |
| rFVIIa:  | рекомбинантный активированный фактор VII                 |
| РНК:     | рибонуклеиновая кислота                                  |
| СНЯ:     | Серьезное нежелательное явление (SAE)                    |
| п/к:     | Подкожно (SQ)  |
| СК:      | Соединенное королевство (Великобритания)                 |

|        |                                       |
|--------|---------------------------------------|
| США:   | Соединенные Штаты Америки             |
| вг/кг: | векторные геномы на килограмм (vg/kg) |
| БВ:    | болезнь Виллебранда (VWD)             |
| ФВ:    | Фактор Виллебранда (VWF)              |
| ВФГ:   | Всемирная федерация гемофилии         |
| µг/кг: | микрограмм на килограмм               |
| УПП    | удлиненный период полувыведения (EHL) |

## ОСНОВНЫЕ СОБЫТИЯ

### Гемофилия А

- Исследование в фазе I/IIa: однократная внутривенная инъекция препарата **BIVV001** (rFVIII<sub>Fc</sub>-VWF-XTEN) - фактора VIII с удлинённым периодом полувыведения для лечения гемофилии А - приводит к высокому устойчивому уровню активности ФVII с периодом полувыведения до 4-х раз дольше, чем у стандартного рекомбинантного препарата rFVIII, что потенциально дает возможность делать инфузии лишь раз в неделю. (см. стр. 7.)
- Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) объявило 18-го августа, что регулятору необходимы дополнительные данные для оценки генной терапии при гемофилии А препаратом **ROCTAVIAN® («Роктавиан»)** (валоктокоген роксапарвовек - **valoctocogene roxaparvovec**) от компании «БиоМарин» (BioMarin). В полной версии ответа Управление запросило данные двухлетних наблюдений по безопасности и эффективности препарата у 134 пациентов в 3-ей фазе исследования в поддержку соотношения «польза/риски». Компания «BioMarin» 5-го ноября объявила об отзыве из Европейского медицинского агентства своего заявления на государственную регистрацию препарата после того, как ЕМА запросило полные данные за 12 месяцев по всем участникам 3-ей фазы исследований (см. стр. 11.)

### Гемофилия В

- Окончательные данные по эффективности и безопасности в фазе IIb клинического исследования препарата **далцинонаког альфа (dalcinonacog alfa (DalcA))**, который является следующим поколением подкожно вводимого фактора IX (разрабатывается компанией «Каталист Биосайенсиз» (Catalyst Biosciences)), продемонстрировали, что в ходе 28 дней ежедневные п/к дозы DalcA вывели всех участников на защитный целевой уровень >12%. При этом уровни FIX могли достигать 27%, а период полувыведения составлял от 2,5 до 5,1 дней; кровоизлияния отсутствовали. (см. стр. 16.)
- Ученые из компании «ЮниКьюр» (uniQure) сообщили об исследовании, как уже имеющиеся нейтрализующие антитела (НАт) против аденоассоциированного вирусного (AAV) вектора 5-го серотипа влияют на эффективность генной терапии на основе AAV5 в клинических исследованиях **АМТ-060 и АМТ-061**. Связи между наличием анти-AAV5 НАт до лечения и терапевтической эффективностью препаратов не обнаружено, поэтому в настоящий момент из исследования **НОРЕ-В** (III фаза клинического исследования (КИ) ААМТ-061) пациенты на основании уровней нейтрализующих анти-AAV5 антител не исключаются (см. стр. 13.)
- Компания «Фрилайн» (Freeline) объявила о результатах фазы I/II исследования **В-АМАЗЕ** по препарату **FLT180a**. Доза от 7,5 до 9.75e11 вг/кг потенциально способна привести к устойчивым нормальным уровням активности FIX у пациентов с тяжелой гемофилией В. Компания объявила о своих планах запустить опорное клиническое исследование по препарату FLT180a. (см. стр. 18.)

### Гемофилия А и В с ингибиторами и без ингибиторов

- В августе компания «Ново Нордиск» (Novo Nordisk) объявила о возобновлении исследований **Explorer 6, 7 и 8** по применению **концизумаба (concizumab)** после снятия блокировки, наложенной управлением FDA США. Исследования были приостановлены в марте 2020 г. после выявления несмертельных тромботических осложнений у трех пациентов. (см. стр. 18.)
- Компания «Пфайзер» (Pfizer) объявила о введении дозы препарата **марстацимаб (marstacimab)** первому пациенту в рамках III фазе своего клинического исследования BASIS.

**АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИННОВАЦИОННЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ А****Заместительная терапия фактором свертывания****Отчет по информации о клиническом исследовании препарата BIVV001**

В «Медицинском журнале Новой Англии» от 10 сентября (N Engl J Med 2020; 383:1018-1027 - DOI: 10.1056/NEJMoa2002699) опубликована [статья](#) (автор Konkle и др.) об исследовании (NCT03205163), финансируемом компаниями «Санofi» (Sanofi) и «Соби» (Sobi), по препарату **BIVV001** (rFVIII<sub>Fc</sub>-VWF-XTEN). Инновационный слитый белок разработан для выхода за ограничение периода полувыведения, налагаемое фактором Виллебранда.

В этой фазе I/IIa открытого (без контроля плацебо) клинического исследования участвуют 16 ранее леченных пациентов-мужчин (в возрасте от 18 до 65 лет) с тяжелой гемофилией А (уровень активности FVIII <1%). Участникам был однократно введен внутривенный препарат BIVV001 в дозе 25 МЕ/кг (группа с более низкой дозой) или 65 МЕ/кг (группа с более высокой дозой). За инъекцией следовал период вымывания (время выведения препарата из организма) не менее 3 дней, после которого пациенты вновь получали однократную внутривенную инъекцию BIVV001 в той же дозе – 25 МЕ/кг или 65 МЕ/кг. В течение периода вплоть до 28 дней после однократного введения BIVV001 не было обнаружено ингибиторов к FVIII и не сообщалось о сверхчувствительности или анафилактических явлениях. Среднее геометрическое периода полувыведения BIVV001 по длительности в 3-4 раза превышает период полувыведения rFVIII (37,6 часов по сравнению с 9,1 часа в группе с более низкой дозой; и 42,5 по сравнению с 13,2 часа в группе с более высокой дозой). После введения BIVV001 в группе с повышенной дозой средний уровень FVIII держался в нормальном диапазоне (≥51%) 4 дня; и составил 17% на 7-ой день. Это позволяет говорить о возможном перерыве в одну неделю между эпизодами лечения.

В I фазе этого исследования однократное внутривенное введение препарата BIVV001 обеспечило устойчивые уровни активности FVIII с периодом полувыведения вплоть до 4-х раз дольше периода полувыведения стандартного rFVIII. Такое повышение может свидетельствовать о заместительной терапии новым классом фактора VIII с интервалом в одну неделю между введениями. В течение 28 дней после введения не поступило информации ни о каких проблемах с безопасностью препарата.

**Перекрестные клинические исследования препаратов с удлинённым периодом полувыведения**

В перекрёстном исследовании по двум способами лечения сравнивалась фармакокинетика (ФК) препаратов **Jivi®** («Дживи») и **Elocta®** («Элокта»). Пациенты с тяжелой гемофилией в возрасте

18-65 лет были рандомизированы для однократного получения внутривенно дозы Jivi® из расчета 60 МЕ/кг, а потом FVIII<sub>Fc</sub> (Elocta®) 60 МЕ/кг - или наоборот - с периодом вымывания между дозами ≥7 дням. Активность FVIII измерялась с помощью одностадийного анализа. Площадь под кривой (ППК) у Jivi® была значительно больше, чем у Elocta®, что соответствует медианному времени до выхода на 1 МЕ/дл приблизительно на 13 часов длиннее у Jivi® при применении популяционной модели фармакокинетики (ФК). Во втором исследовании с похожей методологией Jivi® сравнивался с **Adynovate®** («Адиновейт») в дозе 50 МЕ/кг. Еще одним дополнительным компонентом в этом исследовании стали различия в дозе, зависящие от партии. В результате зарегистрированные фактически введенные медианные дозы составили 54,3 МЕ/кг для Jivi® и 61,4 МЕ/кг для Adynovate®. На основании популяционной

ФК модели медианное время для достижения 1 МЕ/дл у Jivi® было на 16 часов дольше, чем у Adynovate®. Оба исследования финансировались компанией Bayer.

### **«Инженза» (Ingenza) объявляет о прогрессе на пути к недорогому FVIII**

В своём [пресс-релизе](#) компания Ingenza объявила о значительном прогрессе в разработке процесса для производства недорогого rFVIII в качестве исходного материала для компании ProFactor Pharma Ltd (PFP). Сейчас Ingenza завершает работы над производственным циклом и выпускает материал для доклинических исследований токсичности, которые компания PFP запланировала в 2020 г. перед клиническими исследованиями 2021 г.

### **«Биотест» (Biotest) представляет доклинические данные по инновационному rFVIII**

В своих тезисах ([PB1144](#)) на виртуальном конгрессе ISTH компания Biotest представила доклинические результаты по инновационному белку rFVIII с содержанием 4-х доменов, связывающихся с альбумином (FVIII-ABD). Препарат вводился внутривенно и подкожно десяти мышам с гемофилией А и трем геттингенскими минипигам (карликовым свиньям). Для сравнения использовался мороктокок альфа (**Refacto®**). В заданные моменты после введения (от 0 до 240 часов) бралась кровь для хромогенного анализа активности FVIII и/или для определения уровней антигена к FVIII. У мышей с гемофилией А биологическая доступность FVIII-ABD составила 15,3% (средняя) и 18,6% (медианная). Мороктокок альфа обнаружен не был. В модели с геттингенскими минипигами (у которых строение кожи ближе к человеческому) наблюдаемая подкожная доступность препарата FVIII-ABD порой доходила до 50% (в зависимости от дозы и рецептуры). В тезисах делается вывод, что следующее поколение молекул rFVIII, в которых выполнен синтез с четырьмя альбуминсвязывающими доменами, является целесообразным методом лечения, сочетающим подкожную профилактику при гемофилии А с плюсами от значительно увеличившегося периода полувыведения.

### **Biotest представляет доклинические данные по снижению иммуногенности FVIII**

В своих тезисах ([PB0223](#)) для виртуального конгресса ISTH компания «Biotest» представила результаты исследований *in vitro* (т.е. лабораторных), направленных на создание FVIII со сниженной иммуногенностью. Для это сокращается число пептидов фактора VIII, презентующихся на иммунных клетках, что приводит к снижению созревания необученных т-лейкоцитов, специфичных к фактору VIII. Следовательно, уменьшается выработка высокоафинных ингибирующих антител. Функциональный и структурный анализы данного деиммунизированного варианта фактора VIII показал его сходство с немодифицированным референтным FVIII и прочими зарегистрированными препаратами rFVIII. Для выяснения иммуногенности деиммунизированного варианта FVIII использовался анализ DC-T cell (дендритные клетки – Т-клетки) *in vitro*, который продемонстрировал значительное снижение иммуногенности. Вывод исследователей: изучаемая молекула потенциально способна снизить риск развития ингибитора у пациентов с гемофилией А.

## **Незаместительные методы лечения**

### **«Ново Нордиск» (Novo Nordisk) представляет параметры Mim8**

В своих тезисах ([PB1147](#)), представленных на виртуальном конгрессе ISTH, исследователи из компании Novo Nordisk описали биспецифическое антитело анти-FIXa/анти-FX следующего поколения. Антитело, названное **Mim8**, продемонстрировало гемостатические характеристики в лаборатории *in vitro*, а также в моделях кровотечения у мышей с гемофилией А. В доклинических моделях Mim8 показывает эффективность в 15 раз выше, чем «Гемлибра®»



(**Hemlibra®**). В докладе делается вывод, что Mim8 в доклинических исследованиях имеет действенный гемостатический эффект. Mim8 работает за счет эффективного соединения с FIXa и FX на прокоагулирующей поверхности мембраны и мощной стимуляции протеолитической активности фактора FIXa. Физиологическое действие FIXa заключается в активации FX через протеолитическое расщепление (отсечение кусочка белка).

#### **Уровень эквивалентности препарата «Гемлибра®» (Hemlibra®) к фактору VIII**

В своих тезисах ([PB1149](#)) на виртуальном конгрессе ISTH исследовали рассказали, в какой степени **Hemlibra®** исправляет дефект свертывания, и как она соотносится с уровнями активности FVIII. В исследовании участвовали 25 пациентов с легкой и умеренной формой гемофилии (1-ая группа) и 11 пациентов с тяжелой гемофилией и ингибиторами, получающие «Гемлибру®» (2-ая группа). В обеих группах произведен забор крови для анализа активности FVIII (1-ая группа) и тромбинообразования (обе группы). У всех пациентов, получающих «Гемлибру®», уровни активности фактора VIII предсказуемо превышали 10%, причем у большинства они составляли более 20%. Большая вариативность в прогнозируемом уровне активности FVIII была тесно связана с весом: у пациентов с самой высокой массой тела были самые низкие уровни расчетного FVIII. Для оценки этой взаимосвязи будут собираться дополнительные данные. Чтобы двигаться вперед, важно понять, каким образом нарушение свертывания корректируется с помощью незаместительной терапии.

#### **Состояние суставов и данные по физической активности при использовании препарата «Гемлибра®» (Hemlibra®)**

В своих тезисах ([PB1161](#)) на виртуальном конгрессе ISTH ученые рассказали о результатах физического осмотра суставов и о физической активности у лиц с гемофилией А (ЛсГА), получающих «Гемлибру®». Данные (за 6 месяцев и дольше) о возрасте, ингибиторном статусе, предыдущем лечении, физической активности, ГЧК и об оценке по HJHS у таких пациентов были взяты из согласованного одноцентрового когортного исследования (НемоPICS). Произведено сравнение количества ГЧК в суставы (joint ABR) и прогресс в замерах их функционального состояния (HJHS) до и после начала лечения «Гемлиброй®». Были проанализированы данные 58 пациентов с ГА, у которых уровни FVIII на начало исследования составили <1% до 6%. Медианный возраст на начало исследования был 12,8 лет (при диапазоне: 0,6-79,8 лет). Медианное время на «Гемлибру®» было 10,9 месяцев (при диапазоне: 6,2-44,2 месяцев). У 9 пациентов имелись активные ингибиторы, а у 49 ингибиторов не было, включая 39 пациентов (80%) на профилактике VIII-ым фактором. Показатель ГЧК в суставы улучшился у всех пациентов ( $p=0,03$ ), в том числе и у пациентов без ингибиторов. Рост показателя HJHS по всей группе замедлился ( $p=0,03$ ), однако при анализе по подгруппам это замедление было незначительным.

#### **Влияние «Гемлибры®» на общественное бремя болезни: австралийское исследование**

В мае 2020 г. Институт управления и анализа государственной политики в Университете Канберры опубликовал - с финансовой помощью компании Roche - [статью](#) в журнале «Гемофилия» (Haemophilia. 2020;26(Suppl. 5): 21–29). Институт смоделировал общественные расходы издержки, связанные с введением «Гемлибра®» при лечении гемофилии А (ГА) в Австралии. В целом, с помощью модели подсчитали, что расходы на препараты крови (FVIII) снизились на 64,2%, а расходы на препараты обходного действия - на 92%. Модель также показала падение прямых, не связанных с лечением расходов на 30,7% и на 19,1% - снижение

косвенных расходов (2 миллиона 732 тысячи австралийских долларов), включая пенсии по инвалидности, потерю производительности труда, отсутствие на работе и в школе.

### **Сообщения о нежелательных явлениях у пациентов на «Гемлибру®» в Великобритании**

Рабочая группа по сопутствующим заболеваниям в рамках Организации докторов из центров гемофилии в Великобритании (UK Haemophilia Centres Doctors' Organisation (HCDO)) в своих тезисах ([PB0962](#)) на виртуальном конгрессе ISTH сообщила о нежелательных явлениях (НЯ), заявленных в Национальную базу данных по гемофилии в Великобритании по пациентам, получающим «Гемлибру®», с февраля 2018 г. по январь 2020 г. Всего «Гемлибру®» для лечения гемофилии А получает 101 пациент с ингибиторами и 71 пациент без ингибиторов. При этом, соответственно, медианное время (межквартильный размах) для этих двух групп составило: 1) 13,1 месяца (диапазон: 4,6-194) и общее время - 969 месяцев; и 2) медианное время 2,0 месяца (диапазон: 1,3-2,7) и общее время - 1080 месяцев. О тромботической микроангиопатии и об антителах не сообщалось. Было доложено о трех возможных тромботических явлениях и о двух смертях (первая - у мужчины в возрасте 51 года из-за полиорганной недостаточности, осложненной вирусной инфекцией; вторая наступила у мужчины в возрасте 27 лет, обратившегося в больницу со значительной задержкой, по причине внутрибрюшного кровотечения, гиповолемического шока и полиорганной недостаточности. Восемь (4,5%) пациентов сообщили о кожных реакциях. У пятерых (2,9%) были умеренные локализованные реакции; системная сыпь у двоих; и всё более тяжелые, повторяющиеся реакции, приведшие к отмене «Гемлибры®», у одного (0,6%). О небольшой боли в суставах сообщили двое (1,2%), а о желудочно-кишечных симптомах сообщили трое (1,7%). Пять пациентов (2,9%) сообщили о головных болях, появляющихся вскоре после введения дозы препарата: легкая и самопроходящая боль у двоих; более серьезные, требующие визуализирующих исследований, еще у двоих; и настолько тяжелые, что потребовалась госпитализация и прекращение приема препарата - еще у одного. Прочие сообщения включали: аппендицит (n=1) и остеонекроз (n=1). Был сделан вывод о необходимости продолжить наблюдения для определения долгосрочной безопасности препарата, особенно по тромботическим явлениям. Впервые сообщалось о достаточно тяжелых головных болях, потребовавших визуализирующего исследования. Во избежание предвзятости в сообщениях необходим продуманный фармаконадзор за всеми методами лечения пациентов с гемофилией А.

### **Влияние «Гемлибры®» на образ жизни пациентов**

Ученые из Университета Колорадо (виртуальный саммит ВФГ [\(тезисы MED-PP-010 \(616\)\)](#) опросили ЛсГА, получающих «Гемлибру®» в университетском Центре лечения гемофилии и тромбозов на протяжении >1 месяца. Опрос стал частью работы по улучшению качества обслуживания для выявления сложностей в предоставлении лечения и для внимательного мониторинга нежелательных явлений или неожиданных осложнений вскоре после лицензирования препарата. Телефонное анкетирование длительностью 5-10 минут проводилось по сценарию. Спрашивали о нежелательных явлениях, кровоизлияниях, физической активности, применении болеутоляющих средств и поездках. На вопросы отвечали взрослые пациенты или законные представители пациентов-детей. На 1 сентября 2019 г. профилю исследования соответствовали 69 пациентов. В исследовании участвовало 47 пациентов в возрасте от 6 месяцев до 79 лет (средний возраст 18,3 года, медианный возраст 13,1 лет), которые принимали «Гемлибру®» на протяжении 1,2 – 40,5 месяцев (средняя продолжительность 9,4 месяца, медианная - 6,6 месяцев). Пациенты связывали применение препарата «Гемлибра®» с улучшением состояния суставов (23/29, 79%), снижением приема

болеутоляющих средств (13/20, 65%), меньшим числом отсутствий на работе/в школе (23/33, 70%) и возросшей физической активностью (26/47, 55%). Несколько ЛсГА сообщили о пропусках приема «Гемлибры®», что может свидетельствовать о неточном следовании режиму лечения.

### **Доклинические исследования нового биспецифического антитела, имитирующего FVIII**

В тезисах ([PB1145](#)) на виртуальном конгрессе ISTH японские исследователи из компании «Чугай» (Chugai) представили результаты разработки нового поколения эмицизумаба с целью улучшения частоты введения дозы/ее объема и/или гемостатической активности для выхода на статус «гемофилии нет». Разработанные ими четырехцепочечные асимметричные биспецифические антитела (названные от **NXT004** до **007**) повышают *in vitro* (в лаборатории) уровень генерации тромбина в плазме эквивалентом VIII-го фактора до уровней, аналогичных действию стандартного FVIII (100%). Гемостатическое действие также было подтверждено с помощью низких доз данных антител у нечеловекообразных приматов с приобретенной гемофилией А. У обезьян период полувыведения препарата NXT004 составил около трех недель. Данные результаты послужили базой для моделирования и выводу о том, что сконструированное антитело, с клинической точки зрения, может обладать потенциалом удерживать уровень генерации тромбина, эквивалентный работе FVIII без гемофилии при подкожном введении препарата 1 раз в 4 недели. Ведется клиническое исследование фазы I/II с участием здоровых добровольцев и людей с гемофилией А.

## **Генная терапия**

### **Управление FDA задержало лицензирование препарата «Роктавиан®» (ROCTAVIAN®) (валоктокоген роксапарвовек = valoctocogene roxaparvovec) до получения полных данных по когорте пациентов в 3-ей фазе клинического исследования**

Управление FDA (США) 18-го августа выдало полное ответное письмо (CRL) компании «БиоМарин» (BioMarin), запросив дополнительную информацию для тщательной оценки препарата **ROCTAVIAN®** компании BioMarin для генной терапии гемофилии А. В этом письме FDA запросило, чтобы компания BioMarin представила данные за 2 года по безопасности и эффективности по всем 134 пациентам в III фазе исследования (*GENEr8-1*, NCT03370913). Получив запрос от EMA (до конца ноября 2020 г. предоставить полные данные за 12 месяцев по всем участникам в III фазе исследования), компания «БиоМарин» 5-го октября объявила об отзыве своей заявки в EMA на выдачу государственной регистрации. BioMarin планирует подать новую заявку на выдачу регистрационного удостоверения во втором квартале 2021 г.

Вышеупомянутый запрос дополнительных данных, скорее всего, касается продолжительности экспрессии FVIII. Во время фазы I/II исследований уровни активности FVIII упали со среднего в 64,3 МЕ/дл (через год после высокодозного лечения) до среднего уровня в 24,2 МЕ/дл (через четыре года после лечения): т.е. падение составило 63%.

Обновленная информация через 4 года (по когорте  $6e13$  вг/кг) и через 3 года (по когорте  $4e13$  вг/кг) свидетельствует, что все пациенты по-прежнему не проводят профилактическое лечение FVIII после получения однократной дозы препарата валоктокоген роксапарвовек. Суммарное средняя ГЧК остается  $<1$  в обеих когортах и ниже исходных уровней до начала лечения. В 4-ом году средняя ГЧК в когорте  $6e13$  вг/кг составила 1,3, а средняя ГЧК в 3-ем году в когорте  $4e13$  вг/кг составила 0,5. На протяжении последнего года у 6 (из 7) пациентов в когорте  $6e13$  вг/кг и у 5 (из 6) пациентов в когорте  $4e13$  вг/кг спонтанных кровотечений не было. На конец 4-го года после инфузии валоктокогена роксапарвовека средний уровень активности FVIII у всех пациентов в когорте  $6e13$  вг/кг по тестированию с помощью хромогенного субстрата составил 24,2 МЕ/дл, а с помощью одностадийного клоттингового метода – 35,4 МЕ/дл.

Медианные уровни активности FVIII на конец 4-го года составили 16,4 МЕ/дл (при измерении хромогенным субстратом) и 23,4 МЕ/дл (при анализе одностадийным клоттинговым методом). Эти измерения основаны на данных 6 из 7 участников, т.к. пригодный для анализа материал седьмого участника не был получен.

Ни о каких серьезных проблемах с безопасностью не сообщалось.

### **Обновленные результаты по SB-525 в исследовании ALTA и введение дозы препарата первому пациенту в исследовании AFFINE**

Обновленные результаты исследования генной терапии компании «Пфайзер» (Pfizer) (ранее – компании «Сангамо» (Sangamo)) *Alta*, фаза I/II (NCT03061201) по **SB-525** (гируктоген фителпарвовек = giroctocogene fitelparvovec) для лечения гемофилии А были представлены на виртуальном саммите ВФГ. На протяжении периода до 14 месяцев после однократной инфузии препарата SB-525 по-прежнему наблюдаются длительное повышение активности фактора свертывания VIII у всех пяти пациентов с тяжелой гемофилией А, пролеченных с помощью самой высокой дозы. На март 2020 года наблюдение за пятью пациентами, получившими самую высокую дозу ( $3 \times 10^{13}$  вг/кг), продолжалось от 33 до 65 недель с продемонстрированным подъемом уровней активности FVIII, где медианный подъем составил 64,2%. Измерения проводились с помощью хромогенного анализ. Данные за полный год имеются только по одному пациенту. Случаев кровотечений зарегистрировано не было. Также не потребовалось дополнительного введения FVIII, помимо его первоначального профилактического использования.

В исследовании «Альта» (Alta) оценивается безопасность, переносимость и эффективность однократно вводимой дозы (четыре группы с повышающейся дозой препарата SB-525 —  $9 \times 10^{11}$  вг/кг,  $2 \times 10^{12}$  вг/кг,  $1 \times 10^{13}$  вг/кг и  $3 \times 10^{13}$  вг/кг, на которые разделены мужчины с тяжелой гемофилией А). Средний возраст – 30 лет (диапазон 18-47 лет).

В октябре компании Pfizer и Sangamo [объявили](#), что первый участник III фазы исследования *AFFINE* получил дозу препарата SB-525. [AFFINE](#) - это III фаза всемирного открытого многоцентрового исследования по оценке эффективности и безопасности препарата SB-525 для пациентов с умеренно тяжелой и тяжелой гемофилией А. Основным оцениваемым итогом – это воздействие на ГЧК в течение 12 месяцев после лечения в сопоставлении с ГЧК при заместительной терапии фактором VIII.

### **Обновление данных по фазе I/II исследования препарата SPK-8011**

На виртуальном конгрессе ISTH исследователи из компании «Спарк» (Spark), входящей в группу «Рош» (Roche), представили обновленные данные по фазе I/II в исследовании **SPK-8011** – инновационного биосконструированного вектора AAV, использующего капсиду AAV-LK03, и также известного как Spark200. В исследовании в фазе I/II четырнадцати участникам однократно был введен экспериментальный препарат SPK-8011 в следующих дозировках: двум -  $5 \times 10^{11}$  вг/кг, трем -  $1 \times 10^{12}$  вг/кг и еще девяти -  $2 \times 10^{12}$  вг/кг.

На момент фиксации данных - 3-е июня 2020 г. – результаты по пяти участникам (суммарно в когортах с дозами  $5 \times 10^{11}$  вг/кг и  $1 \times 10^{12}$  вг/кг) и по семи участникам в когорте с дозой в  $2 \times 10^{12}$  вг/кг демонстрируют приемлемые показатели безопасности для перехода к фазе III. ГЧК сократилась на 91%, количество инфузий FVIII сократилось на 96%, а также достигнута стабильная и продолжительная экспрессия фактора VIII за период наблюдения от 2 (n=5) до 3,3 (n=1) лет. Как уже сообщалось, у 2 из 9 участников в когорте с дозой  $2 \times 10^{12}$  вг/кг экспрессия FVIII была утрачена. Скорее всего, причиной послужила иммунная реакция организма на капсид, потребовавшая введения стероидов и иммуносупрессоров. В фазе I/II изучаются оптимальные

дозы вектора и режимы иммуносупрессии, в том числе и альтернативы ежедневному пероральному приему стероидов. Поставлена цель оптимизировать выход на предсказуемую, безопасную, эффективную и долгосрочную экспрессию FVIII.

### **Длительное исследование генной терапии с AAV на собаках с гемофилией А демонстрирует интеграцию вирусного вектора**

В октябре [были представлены](#) результаты длительного исследования генной терапии с помощью аденоассоциированного вируса у 9 собак с гемофилией, получивших генотерапию AAV и находившихся под наблюдением до 10 лет. Собакам были введены векторы AAV8 или AAV9, запускающие экспрессию собачьего фактора VIII (AAV-cFVIII), который восстановил дефицит FVIII до уровня 1,9-11,3% от нормального. У 2 из 9 собак приблизительно через 4 года после лечения уровень FVIII стал постепенно нарастать. Из этих данных следует, что рост экспрессии белка FVIII у тех двух собак мог произойти по причине клонального размножения клеток, принявших интегрированные векторы. Эти результаты поддерживают клиническую разработку генной терапии AAV, направленной на печень, для лечения гемофилии А. Одновременно с этим подчеркивается важность долгосрочного наблюдения на предмет потенциальной генотоксичности. Ни у одной из собак не обнаружено признаков опухолей или изменений в функции печени.

### **Данные по первому исследованию генной терапии на людях BAY 2599023**

В презентации на виртуальном конгрессе ISTH доктор Стивен Пайп (Dr. Steven Pipe) из Мичиганского университета представил [результаты](#) первых шести пациентов, получивших однократную дозу препарата **BAY 2599023** в ходе фазы I/II исследований. Результаты демонстрируют, что генная терапия безопасно стимулирует устойчивую выработку FVIII, эффективно предотвращая кровоизлияния у лиц с тяжелой гемофилией А. Исследователи сообщают, что на сегодняшний день у пациентов, пролеченных в рамках клинических исследований, отмечается долгосрочная активность FVIII (более 1-го года после лечения). Данное исследование генотерапии при гемофилии А ([NCT03588299](#)) проводится компанией «Байер» (Bayer) в сотрудничестве с «Ультрадженикс фармасьютикал» (Ultragenyx Pharmaceutical).

BAY 2599023 использует серотип AAVhu37, выбранный по причине действенной передачи гена фактора VIII целенаправленно в печень и благодаря устойчивой, долговременной экспрессии FVIII. Доктор Пайп также доложил предварительные данные по распространенности этого серотипа, говорящие о возможной широкой базе пациентов, подходящих для такого лечения, в связи с низкой распространенностью уже существующих в организме нейтрализующих антител против вектора AAVhu37 по сравнению с другими AAV, используемыми в генотерапии. Для фазы I/II планируется набрать 30 пациентов, соответствующих критериям участия, из разных мест США и Европы. Включенного пациента определяют в одну из четырех групп с повышающимися дозами BAY 2599023:  $0,5 \times 10^{13}$  (gc/kg),  $1,0 \times 10^{13}$  gc/kg,  $2,0 \times 10^{13}$  gc/kg и  $4,0 \times 10^{13}$  gc/kg. (gc/kg = копий гена на килограмм)

### **Данные по доклинической безопасности и эффективности SIG-001**

В тезисах ([PB1153](#)) исследователей из компании «Сигджилон терапиятикс» (Sigilon Therapeutics) на виртуальном конгрессе ISTH оценивается доклиническая безопасность и токсикология клеточной терапии **SIG-001**, проводимая с помощью генетически сконструированных человеческих клеток, экспрессирующих человеческий фактор VIII (hFVIII).

SIG-001 – это препарат-кандидат, представляющий собой двухчастную сферу из полисахарида альгината размером 1,5 мм. Внутри сферы находятся клетки, способные вырабатывать функционально активный hFVIII дозозависимым образом, корректировать фенотип кровотечения при гемофилии А у мышей и поддерживать жизнедеятельность клеток как минимум 6 месяцев в исследованиях на животных (Carmona ASH 2019). Указанные клетки находятся во внутреннем отделении, окруженном внешним слоем альгината, синтезированного с запатентованным веществом, которое было выбрано во избежание реакции иммунной системы организма на чужеродное тело. Через 6 месяцев после помещения SIG-001 в организмы мышей сферы сохраняют свою целостность и содержат жизнеспособные клетки; проблем с безопасностью или токсикологией не обнаружено. На мышах, обладающих здоровым иммунитетом (т.е. иммунокомпетентных, было также проведено исследование с намеренным повреждением сфер. При этом ни один из компонентов специально поврежденных сфер не вызвал опасений касательно безопасности в течение одного месяца после введения. И, наконец, на протяжении 6 месяцев после лапароскопического помещения пустых сфер в брюшную полость нечеловекообразных приматов (НЧП) не наблюдалось никаких токсикологических последствий. Был сделан вывод, что проведенные исследования безопасности в сочетании с ранее представленными данными об эффективности в живом организме (*in vivo*) указывают на то, что доклиническая оценка терапии SIG-001 не выявила никаких сигналов в отношении безопасности/токсикологии и свидетельствует об устойчивых, долгосрочных уровнях FVIII.

Набор на первое исследование терапии SIG-001 с участием людей начался в сентябре 2020 г.

#### **Компания «ЮниКьюр» (uniQure) объявила о снижении приоритетности программы клинических исследований препарата AMT-180**

В своём пресс-релизе компания «ЮниКьюр» (uniQure) объявила о планах снизить приоритет своей исследовательской программы AMT-180, проводимой по гемофилии А. AMT-180 – это инновационная генная терапия-кандидат, проводимая посредством AAV. (Здесь) При этой терапии кодируется трансген для варианта фактора IX (а именно, фактора IX-FIAV), который располагает четырьмя аминокислотными заменами под контролем запатентованного примат-специфичного промотора печени. Возможность активации фактора IX-FIAV в активированный фактор IX-FIAV и запуск гемостаза через активацию фактора X (т.е. без привлечения FVIII) делает метод AMT-180 серьезным кандидатом для проведения терапии при гемофилии А как ингибиторной, так и неингибиторной формы.

Исследовательская программа AMT-180 находилась на доклиническом этапе.

## АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИННОВАЦИОННЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ В

### Заместительная терапия фактором

#### Исследование японских пациентов с гемофилией В, получающих терапию препаратами «Иделвион» (Idelvion®), «Алпроликс» (Alprolix®) или стандартным рекомбинантным FIX

На виртуальном саммите ВФГ (см. [тезисы MED-PP-009 \(382\)](#)) исследователи, связанные с компанией «Си Эс Эл Беринг» (CSL Behring), оценили опыт пациентов, получающих профилактику пролонгированным rIX-FP (Idelvion®), rFIXFc (Alprolix®) или rFIX со стандартным периодом полувыведения.

rIX-FP – слитый белок: рекомбинантный фактор IX + альбумин

rFIXFc – слитый белок: рекомбинантный фактор IX + Fc-фрагмент иммуноглобулина

В данном одномоментном межгрупповом исследовании гемофилии В участвовали 74 пациента в возрасте от 18 лет. У 66 пациентов уровень фактора составлял <1%. Все пациенты получали лечение препаратами rIX-FP, rFIXFc или rFIX как минимум 6 месяцев. Участники заполняли опросник, где фиксировалась личная информация (возраст, тяжесть заболевания, вес), количество спонтанных и вызванных травмой кровотечений за последние 12 месяцев, а также частота и дозировка выполняемых сейчас инфузий. Средняя (медианная) ГЧК у пациентов, получающих определенный бренд препарата ≥ 1 года, составила: 3,1 (2,0; n=17) для rIX-FP; 6,3 (4,5; n=18) для rFIXFc и 13,8 (13,0; n=19) для rFIX. При этом ГЧК по спонтанным кровотечениям составила для rIX-FP - 1,6 (1,0; n=17); для rFIXFc - 3,4 (2,0; n=18) и для rFIX - 4,4 (4,0; n=19). Все пациенты на rIX-FP и 69,6% пациентов на rFIXFc получали профилактическое лечение 1 раз в неделю или с более длительными интервалами между дозами. Все пациенты на rFIX получали профилактическое лечение 1 раз в четыре дня или чаще. Среднее (медианное) потребление составило 31,7 (31,5) МЕ/кг/неделя для rIX-FP; 58,9 (54,5) МЕ/кг/неделя для rFIXFc и 90,3 (89,7) МЕ/кг/неделя для rFIX.

Исследователи сделали вывод, что препараты с УПП – такие, как rIX-FP – способны снизить объем потребления лекарственного средства и частоту его введения, при этом сохраняя и, возможно, улучшая его эффективность.

#### Реальные фактические данные по канадским пациентам с гемофилией В

На виртуальном конгрессе ISTH были представлены данные из Канадского регистра нарушений свертываемости (КРНС = CBDR; тезисы [PB0905](#)) по неинтервенционному ретроспективному исследованию, проанализировавшему отчеты об инфузиях препаратов. Отчеты были получены из центров лечения гемофилии или напрямую от пациентов и использовались для оценки фактических реальных данных по канадским пациентам с гемофилией В, получающим препарат **Rebinyн®/Refixia®** («Ребинин»/«Рефиксия») на протяжении ≥3 месяцев в любом режиме (профилактика, лечение по требованию, лечение прорывных кровотечений). Для сравнения с препаратами, использовавшимися ранее, в исследование включались только пациенты, по которым в КРНС имелись данные по лечению за 6 месяцев до перевода на препарат Rebinyн®/Refixia®.

На момент окончания сбора данных (30 сентября 2019 г.) в анализ вошло 40 пациентов с медианным возрастом 44 года. Распределение по степени тяжести заболевания выглядело так: 2,5% - легкая степень, 40% - умеренная, 55% - тяжелая и 2,5% - неизвестная. В начале исследования 10 суставов-мишеней (по определению ISTH) имелись у 5 пациентов. Большинство участников ранее получали препарат **Alprolix®** (55% в сравнении с 40% на rFIX), и большинство ранее находилось на профилактическом лечении (85% по сравнению с 15% на лечении по требованию). Ни у одного пациента не было ингибиторов (ни в прошлом, ни в настоящем). При лечении препаратом Rebinyн®/Refixia® (медианное время составило

11,11 месяцев) 22 пациента сообщили о 106 прорывных кровотечениях; 42% пациентов сообщили об отсутствии кровотечений. С переходом на Rebinyn®/Refixia® показатель ГЧК снизился по сравнению с предыдущими препаратами. При переводе пациентов с препарата Alprolix® на препарат Rebinyn®/Refixia® ГЧК снизилась с 4,8 до 2,7. Медианное время с момента последней зарегистрированной профилактической инъекции до начала кровотечения составило 7,1 дней, а среднее число инъекций, необходимых для лечения кровотечения, было 1,23.

Начальные данные позволяют предположить улучшение ситуации с кровотечениями и снижение потребления фактора с переходом на Rebinyn®/Refixia® вне зависимости от того, получал ли раньше пациент стандартный или пролонгированный препарат. *Среди авторов данных тезисов есть представители компании «Ново Нордиск» (Novo Nordisk).*

### **Окончательные результаты фазы II исследования DLZ-201**

На виртуальном саммите Всемирной федерации гемофилии в июне 2020 г. были представлены окончательные данные по эффективности и безопасности, полученные в ходе фазы IIb исследования препарата **далцинонаког альфа (dalcinonacog alfa (DalcA))** для подкожной терапии фактора IX, разрабатываемого для лечения гемофилии типа В компанией «Каталист биосайенсиз» (Catalyst Biosciences).

Дизайн исследования заключался в определении ежедневной дозы при подкожном введении, а также возможности поддерживать эффективные защитные уровни фактора IX выше 12% у шести пациентов с тяжёлой гемофилией В. Все пациенты получили однократную дозу внутривенно, за которой последовали ежедневные подкожные дозы DalcA в течение 28 дней. При этом велось наблюдение за фармакокинетикой, фармакодинамикой, безопасностью, толерантностью и формированием антител против препарата. Данные исследования показывают, что 28 дней ежедневного подкожного введения DalcA позволили добиться целевых защитных уровней фактора IX >12% у всех участников, с уровнями фактора IX вплоть до 27% и периодом полувыведения от 2,5 до 5,1 дней без кровотечений. Вышесказанное демонстрирует эффективность профилактики и потенциал для снижения дозы либо уменьшения частоты применения. Объёмы инъекций составляли менее 1 мл. Один пациент был исключён из программы исследований на седьмой день, после сообщения о реакциях в зоне инъекции в результате первых 3-х п/к введений. Нейтрализующие ингибиторы обнаружены не были, серьёзные нежелательные явления (СНЯ) не были зафиксированы. Некоторые пациенты отмечали несильную боль и/или покраснение, в основном при начальных инъекциях. Тромботические явления не зафиксированы. Маркеры свёртываемости крови, а именно D-димер, фрагмент протромбина 1+2, тромбин-антитромбин и фибриноген не показывают никаких протромботических признаков.

### **Генная терапия**

#### **Опыт хирургического вмешательства у пациентов, проходивших генную терапию с помощью препарата фиданакоген элапарвовек (ранее SPK-9001)**

В кратких тезисах ([PB1096](#)), изложенных на виртуальном конгрессе ISTH, исследователи из компании «Спарк-Пфайзер» (Spark-Pfizer) оценили безопасность и эффективность метода для пациентов с гемофилией типа В при хирургических вмешательствах после проведенной генной терапии с применением препарата **фиданакоген элапарвовек (fidanacogene elaparvovec, ранее SPK-9001)**.

Эта генная терапия использует полученный методами биоинженерии гепатотропический капсид ААВ-вектора и трансгенную кассету, экспрессирующую высокоактивный вариант



трансгена hFIX-Padua с помощью специфического для печени промотора. Пятнадцать пациентов с гемофилией В с формой течения от умеренно тяжёлой до тяжёлой (активность FIX  $\leq 2\%$ ), получали фиданакоген элапарвовек на I/IIa фазе исследований, а также в ходе текущего долгосрочного проспективного исследования. Фиданакоген элапарвовек демонстрирует неослабевающую эффективность в течение периода до четырёх лет, что установлено по стабильному состоянию активности фактора IX, ГЧК и годовой частоте инфузий. Лечение хорошо переносилось, на текущую дату не зафиксировано ни одного связанного СНЯ. У двух пациентов были несвязанные с лечением СНЯ: аппендицит и экстренная люмбальная дискэктомия. Оба СНЯ были успешно купированы, без сильных кровотечений и без экзогенной терапии уровня FIX. На момент последнего имеющегося измерения перед событием уровни активности FIX находились в умеренном диапазоне (26,3% и 11,8%, измерено в центральной лаборатории методом одностадийного исследования).

Это первые опубликованные сведения о случаях хирургического вмешательства у пациентов с гемофилией типа В, получивших FIX-Padua с помощью генной терапии, основанной на AAV.

### Недавний прогресс в разработке АМТ-061

Исследователи представили обзор результатов ([тезисы MED-FP-010 \(258\)](#) виртуального саммита ВФГ) текущих исследований **АМТ-060** (5e12 копий генома/кг и 2e13 к.г./кг.; n=5 на дозу) и **АМТ-061** (2e13 к.г./кг.; n=3) пациентов с тяжёлой/умеренно тяжёлой формой гемофилии В. АМТ-060/АМТ-061 - это векторы AAV5, содержащие кодон-оптимизированный ген hFIX (АМТ-060: дикого типа; АМТ-061: двунуклеотидная замена, дающая высокоактивный вариант Padua) вместе с гепатоспецифическим промотором.

Все участники – взрослые мужчины с уровнем фактора IX  $\leq 2\%$  и тяжёлыми кровотечениями в фенотипе. Все участники I/II фазы исследований стабильно экспрессировали фактор IX в течение 3-3,5 лет после введения (средняя активность FIX через 1,2 и 3 года соответственно: 4%, 6,8% и 7,3% при низкой дозировке АМТ-060; 7,1%, 8,4% и 7,9% при повышенной дозировке). Восемь из девяти участников прекратили профилактику после лечения и на момент последнего повторного осмотра продолжали обходиться без профилактики. У троих испытуемых было преходящее бессимптомное поднятие уровней ферментов печени на 4-16 неделях, что не оказало влияния на экспрессию фактора IX. Единственное относящееся к лечению НЯ (отёк суставов) - единственное зафиксированное за годы после первоначальных 3,5 мес. У трёх участников, получавших пониженную дозировку, были ретроспективно обнаружены НАт к AAV5 на базовом уровне. НАт не оказали воздействия на безопасность или эффективность АМТ-060. На IIb фазе исследования средняя активность FIX увеличилась на 31% через шесть недель и на 45% через 36 недели, несмотря на низкий титр НАт к AAV5 на базовом уровне. В период после лечения не наблюдалось кровотечений, необходимости в заместительной терапии FIX, исключении хирургических вмешательств, а также клинически значимого поднятия уровней ферментов печени. Один участник испытал два умеренных НЯ, вероятно, связанных с лечением (головная боль и незначительный подъём уровня С-реактивного протеина (СРП) - маркера воспаления). В обоих исследованиях ни у одного из испытуемых не появились ингибиторы FIX. Исследователи заключили, что терапия методом однократного введения АМТ-060 приводит к стабильной, долгосрочной активности фактора IX без поздно проявляющихся инцидентов, касающихся безопасности. За 36 недели после терапии АМТ-061 даёт продолжительное повышение активности фактора IX до умеренно-нормального уровня. Оба конструкта оказались безопасными и переносились хорошо. Результаты данных исследований поддерживают стратегию текущей фазы III исследования *HOPE-B*, в рамках которого все 54 пациента были на осмотрах в ходе 26-недельного наблюдения.

### **В рамках исследования HOPE-B достигнут первичный ожидаемый результат по активности FIX через 26 недель, вне зависимости от изначально имевшихся НАТ.**

19 ноября 2020 г. компания «ЮниКьюр» [uniQure представила](#) важнейшие данные III фазы своего опорного исследования HOPE-B, исследования генной терапии с помощью **AMT-061** (препарата этранакоген дезапарвовек, etranacogene dezaparvovec), предназначенного для лечения пациентов с тяжёлой и умеренно тяжёлой гемофилией В. Это первый набор данных, опубликованных по итогам III фазы клинических исследований генной терапии гемофилии; он включает в себя данные по 54 пациентам. Эти клинические данные были опубликованы в виде тезисов, включенных в последний момент в программу предстоящей 62-ой ежегодной конференции Американского общества гематологии (ASH) в качестве новейших сведений.

Тезисы доступны по ссылке [здесь](#).

Пациенты получили однократное внутривенное введение генетического препарата этранакоген дезапарвовек дозой  $2 \times 10^{13}$  к.г./кг, включая 23 пациентов, изначально имевших НАТ к ААВ5. Активность фактора IX у 54 пациентов возросла до среднего значения в 37,2% через 26 недель. В течение 26-недельного периода после введения препарата у 72% пациентов не наблюдалось кровотечений. У пятнадцати пациентов совокупно наблюдалось 21 кровотечение<sup>1</sup>. Среднее годовое использование заместительной терапии FIX снизилось на 96%. Не было обнаружено корреляции между изначально существовавшими НАТ и активностью фактора IX у пациентов с титрами НАТ. Один пациент с НАТ не продемонстрировал увеличения активности фактора IX. Нежелательные явления были классифицированы как умеренные (81,5%). Большинство часто встречающихся нежелательных явлений включало в себя: повышение уровня трансаминаз, которое купировалось стероидами согласно протоколу (девять участников; 17%), связанные с инфузией реакции (семь участников; 13%), головная боль (семь участников; 13%) и гриппоподобные симптомы (семь участников; 13%). Подъём уровней ферментов печени был скомпенсирован курсом кортикостероидов с постепенным понижением дозы, при этом активность фактора IX у пациентов, получивших лечение стероидами, осталась в умеренных пределах. Не наблюдалось связи между безопасностью и титрами НАТ.

Основываясь на взаимодействии с FDA и EMA, компания планирует организовать встречу с представителями FDA для подачи предварительной заявки на лицензирование биопрепарата, а также провести 52-недельное повторное наблюдение для последнего пациента в первом квартале 2021 г.

### **Результаты I/II фазы клинических исследований генной терапии ГВ (гемофилии В) с использованием FLT180a**

Компания Фрилайн (Freeline) в данный момент изучает безопасность и эффективность однократных увеличивающихся доз **FLT180a** в рамках фазы I/II исследований B-AMAZE (NCT03369444) и представила результаты на виртуальный конгресс ISTH ([тезисы LB/C001.1](#)).

Десять пациентов с тяжёлой формой ГВ получили лечение с четырьмя различными уровнями дозировок, при этом уровни активности фактора IX на 3 неделе находились в диапазоне от 24 до 168%. Первые два пациента, получившие дозу  $4,5 \times 10^{11}$  вг/кг, имели стабильные терапевтические уровни активности фактора IX в течение 104 недель. У пациентов не наблюдалось кровотечений, требующих введения концентратов фактора IX. Наиболее

<sup>1</sup> Общее количество кровотечений включает все кровотечения, отмеченные после лечения препаратом этранакоген дезапарвовек, включая спонтанные, травматические и ассоциированные с другими медицинскими процедурами вне зависимости от того, понадобилась ли терапия фактором IX.

распространённым СНЯ, связанным с лекарственным препаратом, оказалось преходящее повышение активности трансаминаз (у четырёх пациентов), требующее дополнительной иммуносупрессии. Наблюдались уровни активности фактора IX, существенно превышающие 150%, что в индивидуальном порядке было рассмотрено как риск тромбоза, после чего соответствующий пациент получил лечение оральными антикоагулянтами прямого действия. Пересмотр режима иммуносупрессии для последних трёх пациентов (доза  $9,75 \times 10^{11}$  вг/кг) предотвратил повышение активности трансаминаз в течение критической фазы (4-16 недель). FLT180a позволил достигнуть клинически значимых, надёжных уровней активности фактора IX у пациентов с ГВ одновременно с независимостью от заместительной терапии FIX и нулевым количеством кровотечений, потребовавших вмешательства. Преходящее повышение активности трансаминаз было в значительной степени предотвращено профилактической иммуносупрессией. Дозировка в пределах от  $7,5$  до  $9,75 \times 10^{11}$  вг/кг может потенциально обеспечить постоянные нормальные уровни активности фактора IX у пациентов с тяжёлой формой ГВ.

Компания Фрилайн анонсировала планы по запуску опорного клинического исследования (NCT03641703) для FLT180a.

### **Активность FIX после однократной терапии с помощью АМТ-060 или АМТ-061 у пациентов с изначально имевшимся иммунитетом к ААВ5**

Учёные из компании ([тезисы MED-FP-008 \(583\)](#)) виртуального Саммита ВФГ) опубликовали исследование, изучающее влияние изначально имевшихся НАт к ААВ5 на эффективность основанной на ААВ5 генной терапии. Ранее было показано, что НАт к серотипам ААВ снижают эффективность системно проводимой генной терапии на основе ААВ как у человека, так и у нечеловекообразных приматов. По этой причине лица с изначально существующими НАт к ААВ с титром свыше пяти исключались из большинства системных КИ (клинических исследований), связанных с ААВ.

Образцы сыворотки крови до терапии, взятые у десяти пациентов с гемофилией типа В, участвующих в КИ ААВ-FIX (**АМТ-060**), а также у трёх пациентов, проходящих фазу IIb КИ ААВ5-hFIX-Parua (**АМТ-061**), были проанализированы на наличие НАт к ААВ5. Результаты коррелировали с активностью hFIX после терапии с помощью АМТ-060/АМТ-061, а также со специфическим ответом Т-клеток на ААВ5 и уровнями трансаминаз. В дополнение к этому, образцы сыворотки, взятые до лечения у 14 нечеловекообразных приматов, были проанализированы на НАт к ААВ5, и полученные результаты коррелировали с экспрессией белка hFIX после лечения с помощью ААВ5-hFIX. Трое из десяти пациентов, участвовавших в КИ АМТ-060, и все три пациента, получавших АМТ-061, вернулись к положительным, изначально существовавшим титрам НАт к ААВ5. Связь между наличием НАт к ААВ5 до лечения и терапевтической эффективностью не наблюдалась.

Согласно данным КИ АМТ-06, пациент с наиболее высоким титром НАт к ААВ5 (340) демонстрировал наибольшее среднее значение активности hFIX (6,8%) в когорте с данной величиной дозы. Два других позитивных пациента имели титры 210 и 21, при средней активности hFIX <2% и <3,0% соответственно. Трое пациентов, участвовавших в фазе IIb КИ АМТ-061, продемонстрировали изначально существующие НАт к ААВ5 с титрами 48, 44 и 25, в то время как средняя активность hFIX через девять месяцев составляла 45% от нормальной. Ни один из пациентов не испытывал релевантного повышения трансаминаз, также не было обнаружено ни одного клинически значимого ответа Т-клеток на капсиды. Дальнейшие исследования на нечеловекообразных приматах показали, что эффективность трансдукции ААВ5 была одинаковой в ходе лечения с помощью как высоких, так и низких дозировок ААВ5-

hFIX, вне зависимости от уровня первоначально существующих НАт к ААВ5. У нечеловекообразных приматов был обнаружен циркулирующий белок hFIX в терапевтических для человека уровнях, при этом титры первоначально существовавших НАт к ААВ5 достигали значения вплоть до 1030.

Эти результаты демонстрируют эффективную системную доставку генов с помощью нацеленного на печень ААВ5 в присутствии изначально существовавших НАт к ААВ5. Следовательно, в данный момент пациенты не исключаются из *HOPE-B* (фазы III КИ АМТ-061) по причине уровней НАт к ААВ5.

### **Доклинические данные по СВ 2679D-GT**

На виртуальном саммите ВФГ компания «Каталист Биосайенсиз» (Catalyst Biosciences) представила данные доклинических исследований своей генной терапии гемофилии В с помощью **СВ 2679d-GT**. [Устная презентация](#) «Комбинация инновационных химерных ААВ-капсид и высокопотентной вариации FIX для генной терапии гемофилии В» представляет доклинические результаты по СВ 2679d-GT, инновационной генной терапии FIX этой компании. Препарат СВ 2679d-GT был разработан для достижения клинически значимых уровней фактора IX при сниженной вирусной векторной нагрузке путём комбинирования полученных с помощью генной инженерии капсид ААВ с инновационным высокопотентным трансгеном FIX от компании «Каталист» (Catalyst). Исследования терапии СВ 2679d-GT, применённой к мышам с гемофилией В, продемонстрировали четырёхкратное снижение кровопотерь и восьмикратное снижение длительности кровотечений по сравнению с аналогичной дозой падуанского варианта FIX. Более того, при упаковке в проприетарный химерный ААВ-капсид, препарат СВ 2679d-GT демонстрирует чёткую связь между дозой и эффектом, состоящим в высоких и стабильных уровнях фактора IX при трёх различных уровнях дозировок у мышей с гемофилией В. В пилотном исследовании на нечеловекообразных приматах проводилось сравнение экспрессии и переносимости препарата СВ 2679d-GT в новом химерном капсиде KP1 и капсиде LK03.

Предварительные данные исследования, зафиксированные на шестой неделе, продемонстрировали, что терапия препаратом СВ 2679d-GT хорошо переносится с высокой экспрессией FIX, стабилизирующейся на уровне примерно от 25% до 50% выше начального. Инновационный химерный капсид обладает дифференцированным и превосходящим ответом на анти-капсидные НАт в сравнении с тем, который наблюдался у капсида-компаратора LK03 в ходе скрининга нечеловекообразных приматов, проводимого в рамках исследования.

## АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИННОВАЦИОННЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ А ИЛИ В

### Препараты обходного действия

#### Лечение острых кровотечений с помощью MarzAA

На виртуальном конгрессе ISTH компания Catalyst Biosciences представила два стендовых доклада, посвященных её новому рекомбинантному препарату FVIIa. [Первый стендовый доклад](#), “I фаза исследования по оценке ФК, фармакодинамики и безопасности возрастающих доз препарата **марцептаког альфа (активированного) (marzeptacog alfa, MarzAA)** при подкожном (п/к) введении у взрослых пациентов с гемофилией” включил в себя последние данные по *MAA-102*. В исследовании принимали участие взрослые пациенты с гемофилией А и В, с наличием ингибиторов и без такового. Цель исследования состоит в оценке ФК, фармакодинамики и безопасности однократного внутривенного введения, а также возрастающих п/к дозировок (однократных и многократных) препарата MarzAA. Окончательные данные демонстрируют потенциал п/к введения препарата MarzAA для быстрого достижения и поддержания терапевтических уровней с целью лечения острых кровотечений при гемофилии. Также данные подтверждают режим дозировок, выбранный для предстоящей III фазы исследования *Crimson 1* (*Кримзон 1*).

[Второй стендовый доклад](#) “Популяционная ФК препарата марцептаког альфа (активированного): моделирование для выбора дозы в исследованиях III фазы” представлял популяционную ФК модель, разработанную и применённую для моделирования клинических исследований. На основании компьютерной симуляции ФК при п/к введении MarzAA тысяче пациентов модель подтвердила, что целевые уровни для гемостаза могут быть быстро достигнуты и поддерживаться на протяжении более чем 24 часов в ходе грядущей III фазы исследования *Crimson 1* при использовании однократной п/к дозы 60 мкг/кг. При двух- или трёхкратном введении с 3-часовым интервалом период увеличивается до 36-48 часов.

В дополнение к этому компания Catalyst Biosciences [представила](#) дизайн ключевой III фазы исследования *Crimson 1* (“Подкожное введение препарата марцептаког альфа (активированного) для лечения по требованию и контроля кровотечений у пациентов с гемофилией А с ингибиторами или гемофилией В с ингибиторами”), в которой примут участие пациенты, испытывающие эпизодические кровотечения (NCT04489537). *Crimson 1* будет представлять из себя перекрёстное, открытое всемирное исследование по оценке безопасности и эффективности п/к MarzAA при лечении приблизительно 244 эпизодов кровотечения у приблизительно 60 пациентов, в сравнении со стандартной терапией при аналогичном числе кровотечений. Исследование оценит эффективность п/к MarzAA при использовании вплоть до трёх доз для купирования кровотечения. Первичным конечным результатом будет гемостатическая эффективность в течение 24 часов с использованием стандартной четырёхточечной шкалы оценки.

### Незаместительная терапия

#### Сравнение препаратов обходного действия у пациентов, использующих «Гемлибра®» (Hemlibra®)

В тезисах ([PB1148](#)), представленных на виртуальном конгрессе ISTH, исследователи намереваются оценить воздействие на тромбинообразование путём резкого повышения различных концентраций ПОД в плазме, взятой у пациентов, принимающих «Гемлибра®». Купирование прорывных кровотечений у пациентов с ингибиторами, принимающих

«Гемлибра®», включает в себя эпизодическое лечение с помощью активированного концентрата протромбинового комплекса (АКПК) и рекомбинантного активированного FVII (rFVIIa). Взаимодействие между «Гемлибра®» и АКПК, выражающееся в тромботических эпизодах, было отмечено в ходе клинического исследования *HAVEN* как СНЯ. В исследовании принимали участие одиннадцать пациентов с тяжёлой формой гемофилии А и ингибиторами, получающие терапию «Гемлибра®» в течение как минимум шести недель на момент исследования. Были оценены параметры анализа генерации тромбина. В итоге было продемонстрировано, что низкие дозы АКПК потенциально могут быть безопасно и эффективно использованы для лечения пациентов с ингибиторами, принимающими «Гемлибра®». Представляется важным проверить эту гипотезу в клиническом исследовании.

### **Ингибиторный статус у пациентов с гемофилией А, перешедших на препарат «Гемлибра®» после ИИТ**

Исследователи из Университета Эмори (виртуальный саммит ВФГ, [тезисы MED-FP-011 \(139\)](#)) дали оценку ингибиторного статуса пациентов с гемофилией А и ингибиторами в анамнезе, частично или полностью подавленными после индукции иммунной толерантности (ИИТ). Эти пациенты перешли с профилактики FVIII на «Гемлибра®». Были рассмотрены медицинские карты педиатрических пациентов с гемофилией А, имеющих ингибиторы в анамнезе и принимающих «Гемлибра®» (Примечание: продолжительность действия ингибиторов не указана). Половина из восьми пациентов, задействованных в этом исследовании, имеют в анамнезе высокие титры ингибиторов (диапазон 1,7-819 БЕ/мл, БЕ – единица Бетезда). После ИИТ у трёх пациентов достигнута полная толерантность, и ещё у пяти достигнута частичная толерантность. Шесть пациентов (75%) перешли исключительно на «Гемлибра®», в то время как два пациента (25%) перешли на «Гемлибра®» в сочетании с эпизодическим введением FVIII. В группе из шести пациентов (только на «Гемлибра®») один пациент имел пиковое значение титра ингибитора в 2,5 хромогенных БЕ/мл через пять месяцев после начала приёма «Гемлибра®». Тем не менее, у троих из пяти пациентов с отрицательным титром ингибитора обнаружены антитела IgG4 к FVIII. Оба пациента, сочетающие «Гемлибра®» и эпизодическое введение FVIII, выработали частичную толерантность и имели отрицательные титры ингибитора, однако у них присутствовали антитела IgG4 к фактору VIII. Режим дозирования фактора VIII для пациентов на «Гемлибра®» и эпизодическом введении фактора VIII был следующим: инфузии 50 МЕ/кг два раза в неделю или один раз в две недели. Ни у одного из пациентов не было обнаружимого уровня антител IgG1 к фактору VIII.

Большинство пациентов сохраняли отрицательные титры ингибиторов после перехода на «Гемлибра®» в сочетании с прерывистым введением фактора VIII либо без такового. Тем не менее, сохранение антител IgG4 к фактору VIII вызывает подозрения по поводу наличия скрытого ингибитора, который в будущем может способствовать повторной манифестации ингибиторов при интенсивном применении фактора, например, в результате травматического кровотечения либо крупного хирургического вмешательства.

### **Предварительный отчёт по крупным хирургическим вмешательствам в ортопедии при приёме «Гемлибра®» и rFVIIa**

Исследователи из Флоренции, Италия (виртуальный саммит ВФГ, [тезисы MED-PP-025 \(101\)](#)), опубликовали свой опыт проведения крупных ортопедических операций у ЛсГА <лиц с гемофилией А> и ингибиторами, принимающих «Гемлибра®».

В течение многих лет ЛсГА и ингибиторами, которым требовалось хирургическое вмешательство, проходили терапию с помощью АКПК или rFVIIa. Препарат «Гемлибра®» использовался вместе с rFVIIa, поскольку сочетание «Гемлибра®» с АКПК ассоциируется с тромботическими рисками. Между 2018 и 2019 гг. трём ЛсГА и ингибиторами высокого титра были проведены четыре обширные ортопедические хирургические вмешательства: одна ампутация выше колена и полная артропластика коленного сустава у 56-летнего пациента; полная артропластика тазобедренного сустава у 59-летнего пациента; и частичная артропластика коленного сустава у 49-летнего пациента.

В качестве подготовки перед хирургическим вмешательством все пациенты получили профилактику rFVIIa.

Оценивались следующие параметры: болевые ощущения по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), NJS (Шкала оценки состояния суставов при гемофилии), а также результаты радиологического исследования.

Препарат «Гемлибра®» продолжили вводить раз в неделю, также пациентам до и после хирургического вмешательства делали болюсные инфузии rFVIIa (90 мг/кг) каждые четыре часа в течение первых двух дней, каждые шесть часов в течение следующих двух дней после хирургического вмешательства, каждые восемь часов в течение дополнительных двух дней и далее вплоть до двух недель с более долгими интервалами.

Все пациенты были успешно прооперированы одним хирургом, без каких-либо осложнений в ходе хирургического вмешательства, послеоперационного периода, осложнений также не было обнаружено на последнем послеоперационном осмотре. Среднее значение времени послеоперационного наблюдения составило 15,3 месяца (диапазон от 5 до 22). Был подтверждён эффективный контроль кровотечений в ходе хирургического вмешательства. При гематологической профилактике не наблюдалось НЯ, и в частности, не наблюдалось значимых изменений маркеров тромбофилии/микроангиопатии.

Все пациенты были выписаны согласно графика после прохождения раннего периода реабилитации, средняя продолжительность пребывания в клиническом отделении больницы составила 12,1 дня (диапазон от 12 до 13); после этого они были переведены в отделение реабилитации той же больницы.

Все пациенты сообщили об удовлетворённости снижением боли и улучшившимся функциональным состоянием суставов и организма в целом, что выражалось в соответствующих баллах ВАШ и NJS.

Исследователи заключили, что крупномасштабное ортопедическое хирургическое вмешательство у ЛсГА и ингибиторами с режимом введения «Гемлибра®» и rFVIIa было проведено успешно, при этом наблюдался положительный клинический результат и эффективный контроль кровотечений.

Эти данные представляют первую из когда-либо опубликованных серию крупных ортопедических хирургических вмешательств с подобной схемой лечения.

Тем не менее, требуется выполнить множество процедур, чтобы валидировать данный гематологический протокол для использования в ортопедической хирургии.

## АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИННОВАЦИОННОМ ЛЕЧЕНИИ ГЕМОФИЛИИ А И В

### Незаместительная терапия

#### **Novo Nordisk возобновил исследование концизумаба**

В августе компания «Ново Нордиск» (Novo Nordisk) [анонсировала](#), что её исследования *Explorer 6, 7 и 8*, исследующие применение **концизумаба**, антитела к ИПТФ (ингибитору пути тканевого фактора), будут продолжены после того, как FDA США сняло свои ограничения. Исследования были приостановлены в марте 2020 г. после случаев несмертельных тромботических осложнений у трёх пациентов. В сотрудничестве с регулирующими органами были разработаны новые меры безопасности и руководства. *Explorer 6* (NCT03741881) - это обзорное исследование, цель которого состоит в сборе данных по кровотечениям и качеству жизни у пациентов с тяжёлой формой врождённой гемофилии А и В, с ингибиторами или без таковых, получающих своё обычное лечение по местным стандартам. Данные этого исследования используются для проведения интраиндивидуальных сопоставлений с данными III фазы клинических исследований *Explorer 8*. В рамках *Explorer 7* (NCT04083781) исследуется использование концизумаба у пациентов с гемофилией А или В, имеющих ингибиторы к FVIII или FIX. В *Explorer 8* (NCT04082429) изучается применение концизумаба у пациентов с гемофилией А или В без ингибиторов.

#### **Результаты опроса пациентов и медработников относительно опыта клинических исследований концизумаба**

Исследователи из Novo Nordisk представили результаты электронного опроса медработников, участвовавших во II фазе исследований **концизумаба** (*Explorer4* [NCT03196284]; *Explorer5* [NCT03196297]).

Концизумаб – это клиническая разработка для ежедневного подкожного (п/к) профилактического лечения пациентов с гемофилией, как имеющих, так и не имеющих ингибиторы. Опрос проводился в январе/феврале 2019 г. и включал в себя 22 вопроса: 12 из них касались видения медработников относительно опыта пациентов по приёму концизумаба (преимущества, соблюдение предписаний, сомнения); пять вопросов касались влияния концизумаба на повседневную жизнь (социальная/физическая активность, эмоциональное благополучие); три вопроса демографического характера; и два, посвящённых опыту медработников по применению концизумаба. Всего участвовало 30 респондентов, в том числе из Европы (18 респондентов), Северной Америки (3) и Азии (9), включая 16 врачей, 13 медсестёр и одного неуточнённого участника, при этом >75% медработников наблюдали одного или двух пациентов в ходе II фазы исследований концизумаба. Медработники выбрали п/к способ введения (47%) и эффективность лечения (40%) в качестве двух основных дифференцирующих факторов для пациентов. Согласно мнению респондентов инъекции концизумаба хорошо переносились, 94% врачей и 84% медсестёр описали опыт пациентов в ходе инъекций как полностью/совершенно безболезненный. Имелись незначительные сомнения относительно практики самостоятельного п/к введения (87% медработников сообщили, что их пациенты не имеют проблем с п/к введением). Семьдесят три процента медработников сообщили о значительных улучшениях в способности пациентов участвовать в физической активности/занятиях спортом и в социальной жизни, применяя лечение концизумабом.

#### **Обзор клинической разработки фитусирана**



В [тезисах \(MED-FP-002 \(598\)\)](#), представленных на Виртуальном саммите ВФГ, исследователи из компании «Санофи» (Sanofi) отчитались об исследованиях препарата **фитусиран**, ежемесячно вводимого п/к экспериментального препарата, который использует естественный механизм интерференции РНК, чтобы снизить уровень антитромбина, повысить генерацию тромбина и сбалансировать гемостаз при гемофилии А и В, с ингибиторами или без таковых. Из 42 пациентов с гемофилией, проходивших лечение фитусираном в ходе I фазы исследования, 34 перешли к I/II фазе, открытому исследованию-продолжению. На 30 сентября 2019 г. медианное время участия в открытом исследовании-продолжении фазы I/II составляло 2,1 года, максимальная продолжительность участия составила 3,3 года, а совокупное время участия составило 68,6 пациенто-лет. На 1 ноября 2019 г. 162 пациента были задействованы в *программе ATLAS* (ATLAS-INH, 35 пациентов; ATLAS-A/B, 66; ATLAS-PPX, 61). Текущие данные демонстрируют, что ежемесячный приём фитусирана позволяет устойчиво снизить уровень АТ и увеличить уровень генерации тромбина, способствуя перебалансировке гемостаза у пациентов с гемофилией. Текущее уточнение эффективности и безопасности фитусирана поможет выяснить его терапевтический потенциал для лечения гемофилии А и В, с ингибиторами или без.

### **Всемирная приостановка применения фитусирана в рамках клинических исследований, инициированная «Санофи Джензайм» (Sanofi Genzyme) с целью расследования новых нежелательных явлений**

В заявлении, опубликованном в ноябре ВФГ, ЕКГ и Национальным фондом гемофилии (НФГ), вышеуказанные организации объявили, что они узнали, а впоследствии получили подтверждение о принятом Sanofi Genzyme решении об инициации с подачи заказчика добровольной всемирной приостановки применения препарата в рамках всей клинической программы разработки **фитусирана**, с целью идентифицировать новые нежелательные явления. [Прочсть полное заявление.](#)

### **Компания «Пфайзер» (Pfizer) применила марстацимаб на первых пациентах в ходе III фазы исследований**

В ноябре Pfizer [ввела препарат](#) первому участнику III фазы исследования *BASIS*, в ходе которого испытывается **марстацимаб** (PF-06741086), предназначенный для пациентов с тяжёлой формой гемофилии А и В, с ингибиторами и без. ([NCT03938792](#)). Марстацимаб представляет собой анти-ингибитор пути тканевого фактора (анти-ИПТФ). В ходе исследования *BASIS* будут определены годовая частота кровотечений (ГЧК) в течение 12 месяцев профилактического лечения с помощью марстацимаба у подростков и взрослых с гемофилией А и В в сравнении с подготовительным периодом на заместительной терапии с помощью фактора VIII, фактора свёртываемости FIX или препаратов обходного действия. В исследовании примут участие приблизительно 145 подростков и взрослых пациентов в возрасте от 12 до <75 лет с тяжёлой формой гемофилии А и В (определённой как активность фактора VIII или фактора IX <1% соответственно), с ингибиторами или без. Приблизительно 20% участников будут подросткового возраста.

### **Периоперационная поддержка пациентов с гемофилией, получающих фитусиран**

В [электронном стендовом докладе](#), представленном на Виртуальном конгрессе ISTH, исследователи сообщили об успешной периоперационной гемостатической поддержке пациентов в контексте антитромбиновой регуляции с помощью **фитусирана**. Шестеро пациентов, в возрасте от 27 до 53 лет, с гемофилией А (четверо из них - с ингибиторами) в

совокупности перенесли семь хирургических операций, включая торакотомию/частичную лёгочную сегментэктомию и полную замену коленного сустава. В шести случаях пациентов поддерживали введением сокращенных или стандартных доз дополнительного фактора или ПОД; в одном случае никаких дополнительных гемостатических препаратов не понадобилось. Все (хирургические) процедуры были оценены этими исследователями как повлёкшие за собой минимальные кровопотери, либо кровопотери, сопоставимые с таковыми для пациентов без гемофилии. Ни в одной из процедур не использовалась тромбопрофилактика.

Эти примеры позволяют говорить о возможности снижения дозировки фактора или ПОД для периоперационной поддержки благодаря гемостатическому потенциалу, обусловленному фитусираном.

**АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИННОВАЦИОННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА****Сравнение рекомбинантного и плазменного ФВ**

Исследователи из компании «Такеда» (Takeda) представили тезисы на виртуальном Конгрессе ISTH ([тезисы PB1545](#)), посвящённые сравнению структурных и функциональных свойств плазменных концентратов (**HAEMATE P<sup>®</sup>/HUMATE-P<sup>®</sup>**, **VONCENTO<sup>®</sup>**, **WILATE<sup>®</sup>/EQWILATE<sup>®</sup>**, **WILFACTIN<sup>®</sup>/WILLFACT<sup>®</sup>**) и рекомбинантных концентратов ФВ (**Vonvendi<sup>®</sup>/ Veyvondi<sup>®</sup>**). Во всех плазменных концентратах pdVWF отношение между измерениями биологической функции ФВ и содержанием антигенов ФВ составляло  $<1$ , что указывает на наличие не полностью активного ФВ в диапазоне от 5 до 30%. Соответствующие соотношения для рекомбинантного ФВ составили  $> 1$ . Таким образом, рекомбинантный ФВ обладает повышенной специфической активностью по всем биологическим измерениям. Только рекомбинантный ФВ содержит полный спектр мультимеров сверхвысокой и высокой молекулярной массы. В то время как плазменные концентраты ФВ демонстрировали вариативность структур сателлитных полос, указывающую на различные степени расщепления белка, рекомбинантный ФВ имеет неповреждённый мультимерный паттерн. Измерения с помощью ФВ:GpIbM для всех препаратов были выше, чем достигнутые в ходе изучения с помощью анализа ФВ:RCo. Таким образом, препараты ФВ отличаются по своему составу, размеру мультимеров и структуре функционального ФВ. Эти различия могут привести к улучшенной биологической активности рекомбинантного ФВ в клинических условиях и повлиять на режим лечения для пациентов с БВ.

### ТАБЛИЦА МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

| <b>ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ</b>     |                        |  |  |                             |                   |
|-----------------------------------|------------------------|--|--|-----------------------------|-------------------|
| Тип препарата                     | Показания к применению | Название(я) препарата                                | Механизм действия  | Разработчик / производитель | Стадия разработки |
| Заместительный VWF рекомбинантный | БВ                     | Veyvondi<br>Vonvendi                                 | рФВ (vonicog alfa)   | Takeda                      | Лицензирован      |
| Заместительный VWF из плазмы      | БВ<br>Гемофилия А      | Voncento   | человеческий фактор свёртывания VIII и человеческий фактор фон Виллебранда | CSL Behring                 | Лицензирован      |
| Заместительный FVIII              | Гемофилия А            | Advate   | человеческий фактор свёртывания VIII (рДНК), octocog alfa                  | Takeda                      | Лицензирован      |
| Заместительный FVIII              | Гемофилия А            | Adynovi<br>Adynovate<br>BAX855<br>TAK-660<br>SHP-660 | ПЕГилированный рекомбинантный фактор VIII (rurioctocog alfa pegol)         | Takeda                      | Лицензирован      |
| Заместительный FVIII              | Гемофилия А            | Afstyla<br>CSL627                                    | одноцепочечный rVIII   | CSL Behring                 | Лицензирован      |
| Заместительный FVIII              | Гемофилия А            | Elocta<br>Eloctate                                   | rFVIII Fc (efmoroctocog alfa)  | Sobi                        | Лицензирован      |
| Заместительный FVIII              | Гемофилия А            | Esperoct<br>N8-GP                                    | rFVIII (turoctocog alfa pegol)   | Novo Nordisk                | Лицензирован      |

|                             |                    |                         |   |   |                     |
|-----------------------------|--------------------|-------------------------|---|---|---------------------|
|                             |                    | NNC 0129-0000-1003      |   |   |                     |
| <b>Заместительный FVIII</b> | <b>Гемофилия А</b> | Jivi<br>BAY 94-9027     | rFVIII (damoctocog alfa pegol)  | Bayer                                     | <b>Лицензирован</b> |
| <b>Заместительный FVIII</b> | <b>Гемофилия А</b> | Kovaltry<br>BAY 81-8937 | немодифицированный<br>полноразмерный rFVIII<br>(octocog alfa)   | Bayer                                     | <b>Лицензирован</b> |
| <b>Заместительный FVIII</b> | <b>Гемофилия А</b> | Novoeight®              | turoctocog alfa   | Novo Nordisk                              | <b>Лицензирован</b> |
| <b>Заместительный FVIII</b> | <b>Гемофилия А</b> | Nuwiq                   | Рекомбинантный<br>человеческий FVIII<br>человеческой клеточной<br>линии<br>(simoctocog alfa human-cl-<br>rhFVIII) | Octapharma                                | <b>Лицензирован</b> |
| <b>Заместительный FVIII</b> | <b>Гемофилия А</b> | Refacto AF              | moroctocog alfa   | Pfizer                                    | <b>Лицензирован</b> |
| <b>Заместительный FVIII</b> | <b>Гемофилия А</b> | BIVV001                 | rFVIII <sub>Fc</sub> -VWF <sub>D3</sub> -XTEN   | Совместная<br>разработка Sanofi и<br>Sobi | <b>Фаза 3</b>       |
| <b>Заместительный FIX</b>   | <b>Гемофилия В</b> | Alprolix                | rFIX <sub>Fc</sub> (eftrenonacog alfa)  | Sobi                                      | <b>Лицензирован</b> |
| <b>Заместительный FIX</b>   | <b>Гемофилия В</b> | Benefix                 | nonacog alfa  | Pfizer                                    | <b>Лицензирован</b> |
| <b>Заместительный FIX</b>   | <b>Гемофилия В</b> | Idelvion                | rFIX-FP / рекомбинантный<br>фактор IX   | CSL Behring                               | <b>Лицензирован</b> |

|                           |                    |                           |   |                     |                     |
|---------------------------|--------------------|---------------------------|---|---------------------|---------------------|
|                           |                    |                           | белок слияния альбумин  |                     |                     |
| <b>Заместительный FIX</b> | <b>Гемофилия В</b> | Refixia / Rebinyn         | рекомбинантный FIX гликопегилированный / rFIX-GP (nonacog beta pegol) | Novo Nordisk        | <b>Лицензирован</b> |
| <b>Заместительный FIX</b> | <b>Гемофилия В</b> | RIXubis                   | Nonacog gamma   | Takeda              | <b>Лицензирован</b> |
| <b>Заместительный FIX</b> | <b>Гемофилия В</b> | Dalcinonacog alfa (DalcA) | Вариант фактора свёртываемости IX подкожного введения                 | Catalyst Bioscience | <b>Фаза 2</b>       |

| <b>ПРЕПАРАТЫ ОБХОДНОГО ДЕЙСТВИЯ</b> |   |  |   |                                    |                           |
|-------------------------------------|---|--|---|------------------------------------|---------------------------|
| <b>Тип препарата</b>                | <b>Показания к применению</b>                           | <b>Название(я) препарата</b>             | <b>Механизм действия</b>                                  | <b>Разработчик / производитель</b> | <b>Стадия разработки</b>  |
| <b>Препарат обходного действия</b>  | <b>Гемофилия А или В с ингибиторами</b>                 | Sevenfact                                | Рекомбинантный FVIIa-jncw                                 | LFB                                | <b>Лицензирован в США</b> |
| <b>Препарат обходного действия</b>  | <b>Гемофилия А или В с ингибиторами или без таковых</b> | Marzeptacog alfa (активированный) MarzAA | Вариант фактора свёртываемости rFVIIa подкожного введения | Catalyst Bioscience                | <b>Фаза 3</b>             |

| <b>НЕЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ</b>                            |  |                                   |                          |                             |   |
|--|--|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------|---|
| Тип препарата  | Показания к применению                           | Название(я) препарата             | Механизм действия        | Разработчик / производитель | Стадия разработки                                 |
| Незаместительная терапия (НЗТ)<br>Биспецифическое антитело | Гемофилия А с ингибиторами или без таковых       | Hemlibra<br>emicizumab<br>ACE-910 | Биспецифическое антитело | Roche                       | Лицензирован                                      |
| НЗТ<br>Биспецифическое антитело                            | Гемофилия А                                      | Mim8                              | Биспецифическое антитело | Novo Nordisk                | Фаза 2  |
| НЗТ<br>Биспецифическое антитело                            | Гемофилия А                                      | KY1049                            | Биспецифическое антитело | Kymab                       | Доклинические исследования                        |
| НЗТ<br>Биспецифическое антитело                            | Гемофилия А                                      | С NXT004 до NXT007                | Биспецифическое антитело | Chugai                      | Доклинические исследования                        |
| НЗТ<br>Анти-ИПТФ   | Гемофилия А или В с ингибиторами или без таковых | Concizumab                        | Анти-ИПТФ                | Novo Nordisk                | <b>Фаза 3 исследования продолжены<sup>2</sup></b> |
| НЗТ<br>Анти-ИПТФ   | Гемофилия А или В с ингибиторами или без таковых | BAY 1093884                       | Анти-ИПТФ                | Bayer                       | Фаза 2 исследования прекращены из-за тромбоза     |
| НЗТ<br>Анти-ИПТФ   | Гемофилия А или В с ингибиторами или без таковых | PF-06741086<br>Marstacimab        | Анти-ИПТФ                | Pfizer                      | <b>Фаза 3 введение началось</b>                   |

<sup>2</sup> Красным цветом отмечены изменения в таблице со времени предыдущего издания

|  |  |           |   |                |  |
|--|--|-----------|---|----------------|--|
| НЗТ<br>Анти-ИПТФ                           | Гемофилия А или В<br>с ингибиторами или<br>без таковых | MG1113    | Анти-ИПТФ                                       | Green Cross    | Фаза 1   |
| НЗТ<br>siРНК                               | Гемофилия А или В<br>с ингибиторами или<br>без таковых | Fitusiran | Антитромбин<br>Малая интерферирующая<br>(si)РНК | Sanofi Genzyme | <b>всемирная<br/>приостановка<br/>введения</b> |
| НЗТ<br>Активированный<br>ингибитор белка С | Гемофилия А или В<br>с ингибиторами или<br>без таковых | SerpinPC  | Активированный<br>ингибитор белка С             | Apcintex       | <b>Фаза 1/2</b>                                |

| <b>ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ</b> |                        |   |  |                                |                           |
|-----------------------|------------------------|---|--|--------------------------------|---------------------------|
| Тип препарата         | Показания к применению | Название(я) препарата                               | Название(я) активных ингредиентов                | Разработчик / производитель    | Стадия разработки         |
| Генная терапия        | Гемофилия А            | Roctavian®<br>Valoctocogene roxaparvovec<br>BMN-270 | AAB5-huFVIII-SQ<br>Valoctocogene roxaparvovec    | BioMarin                       | <b>Одобрение отложено</b> |
| Генная терапия        | Гемофилия А            | SB-525<br>giroctocogene fitelparvovec               | Генная терапия с использованием вектора rAAV2/6  | Pfizer<br>(изначально Sangamo) | <b>Фаза 3</b>             |
| Генная терапия        | Гемофилия А            | BAY-2599023 / DTX 201                               | Генная терапия с использованием AAVhu37FVIII     | Bayer                          | <b>Фаза 1/2</b>           |
| Генная терапия        | Гемофилия А            | Spark-8011  | AAV-LK03<br>(AAV-Spark200) кодирование BDD-FVIII | Spark                          | <b>Фаза 1/2</b>           |



|                |             |                                      |   |                         |  |
|----------------|-------------|--------------------------------------|---|-------------------------|--|
| Генная терапия | Гемофилия А | TAK-754<br>(ранее<br>BAX 888/SHP654) | Основанная на AAB8 генная терапия, использующая вариации (BDD)- FVIII-X5 с делецией В-домена  | Takeda                  | <b>Клинические исследования приостановлены</b> |
| Генная терапия | Гемофилия А | AAV2/8-HLP-FVIII-V3                  | Основанная на AAB2/8-генная терапия кодирующая вариация FVIII-V3  | UCL/St. Jude            | <b>Фаза 1</b>                                  |
| Генная терапия | Гемофилия А | ET3                                  | Генная терапия, использующая сочетание гематопоэтических стволовых клеток и лентивирусных векторов  | Expression Therapeutics | <b>Фаза 1</b>                                  |
| Генная терапия | Гемофилия А | Spark-8016                           | Рекомбинантный AAB, составленный из тропного к печени биоинженерного капсида и кассеты экспрессии кодон-оптимизированного FVIII с делецией В-домена | Spark                   | <b>Фаза 1/2</b>                                |
| Генная терапия | Гемофилия А | YUVA-GT-F801                         | Аутологичные ГСК/МСК, модифицированные лентивирусом, кодирование FVIII  | SGIMI                   | <b>Фаза 1</b>                                  |
| Генная терапия | Гемофилия А | AMT-180                              | Генная терапия, базирующаяся на основанной на AAB5 генной   | uniQure                 | <b>Отмена приоритета клинической программы</b> |

|                       |                    |   | терапии, с применением вариации FIX (FIX-FIAV)   |  |                 |
|-----------------------|--------------------|---|--|--|-----------------|
| <b>Генная терапия</b> | <b>Гемофилия В</b> | PF-06838435<br>fidanacogene elaparvovec<br>(ранее SPK-9001) | Padua-вариация (AAV-Spark100) (fidanacogene elaparvovec)   | Pfizer<br>(изначально разработан Spark Therapeutics) | <b>Фаза 3</b>   |
| <b>Генная терапия</b> | <b>Гемофилия В</b> | AMT-061   | Генная терапия с использованием вектора AAV5 с Padua-вариацией FIX (etranacogene dezaparvovec)                         | uniQure  | <b>Фаза 3</b>   |
| <b>Генная терапия</b> | <b>Гемофилия В</b> | AMT-060   | Генная терапия с использованием вектора AAV5, кодирование FIX  | uniQure  | <b>Фаза 1/2</b> |
| <b>Генная терапия</b> | <b>Гемофилия В</b> | SB-FIX  | Доставляемая с помощью AAV6 ЦПН (Цинк-пальцевая нуклеаза), интегрирующая корректирующий трансген FIX в локус альбумина | Sangamo  | <b>Фаза 1/2</b> |
| <b>Генная терапия</b> | <b>Гемофилия В</b> | FLT180a   | Padua-вариация кодирующего FIX, AAV  | Freeline   | <b>Фаза 1/2</b> |

|                |             |   |   |                      |   |
|----------------|-------------|---|---|----------------------|---|
| Генная терапия | Гемофилия В | AAV2/8-LP1-FIX                                  | вектор AAV2/8-LP1-FIX   | SJCRH                | Фаза 1                                  |
| Генная терапия | Гемофилия В | YUVA-GT-F901                                    | Аутологичные ГСК/МСК, модифицированные лентивирусом, кодирование FIX  | SGIMI                | Фаза 1                                  |
| Генная терапия | Гемофилия В | CB2679d-GT                                      | Новый химерный AAV вектор, доставляющий FIX с повышенным потенциалом  | Catalyst Biosciences | Доклинические исследования              |
| Генная терапия | Гемофилия В | ТАК-748<br>(ранее SHP648/<br>AskBio009/BAX 335) | Основанная на AAV8 генная терапия с использованием Padua-вариации FIX | Takeda               | Клинические исследования приостановлены |

#### КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ

| Тип препарата     | Показания к применению | Название(я) препарата | Название(я) активного ингредиента  | Разработчик / производитель | Стадия разработки |
|-------------------|------------------------|-----------------------|--|-----------------------------|-------------------|
| Клеточная терапия | Гемофилия А            | SIG-001               | Двухсоставные сферы, инкапсулирующие человеческие клетки, экспрессирующие человеческий FVIII | Sigilon Therapeutics        | Фаза 1/2          |