

# Концентраты фактора свёртываемости с удлинённым периодом полувыведения (УПП)



Составлена с помощью членов медицинского совета Немецкого общества гемофилии.

## Содержание

### Содержание

История лечения гемофилии .....	4-5
Уровни фактора, кровотечения и артрапатии.....	6-7
Удлинение периода полувыведения и другие технологии....	8-27
Препараты удлинённого периода полувыведения (УПП).....	28-31
Варианты режима лечения препаратами УПП .....	32-36
Выводы.....	37-39
Признательность .....	40-41
Библиография .....	42-46
Словарь терминов .....	48-53
Информация об издании .....	54-55

Март 2017 г.,

2-е издание

# История лечения гемофилии

Примерно до 1960-х годов кровоизлияния при гемофилии лечились введением свежей цельной крови либо свежей плазмы. Содержание в них фактора свёртывания было столь низким, что воздействие на кровоизлияние было очень слабым. До разработки в 1980-х процедур вирусной инактивации пациенты с гемофилией, получавшие концентраты фактора из плазмы из больших пулов, были заражены вирусом гепатита С (ВГС). Многие из этих пациентов также заразились вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Оптимальная современная терапия – это профилактика концентратами фактора свёртывания, направленная на

предотвращение кровотечений путём регулярного внутривенного введения недостающего плазменного или рекомбинантного фактора свёртывания (фактор VIII при гемофилии А и фактор IX при гемофилии В). Это существенно снижает кровотечения и позволяет пациентам вести относительно нормальную жизнь.

Фактор VIII (гемофилия А) и фактор IX (гемофилия В) можно производить как рекомбинантные белки, используя клеточную линию. Рекомбинантные концентраты фактора доступны с начала 1990-х, они позволяют избежать заражения вирусами. В настоящее время имеются некоторые рекомбинантные препараты с удлинённым периодом полуыведения, что позволяет повысить защиту и/или сократить количество инъекций. Также разрабатываются удивительные новые виды терапии, которые обеспечивают возможность подкожного введения, существенно более длительные интервалы между введениями и, наконец, излечение гемофилии А и В благодаря успеху испытаний в области генной терапии.

В настоящей брошюре представлен обзор этих разработок и сделан акцент на препараты с удлинённым периодом полуыведения, которые уже имеются или скоро появятся на рынке.



## Уровни фактора, кровотечения и артропатии

Гемофилия – это хроническое пожизненное заболевание, которое при недостаточном лечении может привести к боли, необратимым повреждениям суставов или угрожающим жизни кровотечениям. Повреждения суставов могут существенно ухудшить качество жизни. Важной целью лечения является предотвращение повреждения суставов. Главная задача терапии – дать пациентам возможность нормально жить. Хотя лечение существенно улучшилось за последние 30 лет, пациенты с гемофилией всё ещё испытывают трудности из-за своего состояния, это доказано лонгитюдными исследованиями с периодами наблюдения до 30 лет<sup>1</sup>. Несмотря на кажущуюся оптимальной профилактической терапию у пациентов молодого и среднего возраста отмечались повреждения суставов. Через 10 лет пациенты сообщали об изменениях в голеностопных суставах, через 15 – в коленных, и через 20 лет – в локтевых, всё это подтверждалось клинически. Несмотря на низкую частоту кровотечений остаточный уровень (т.е. уровень фактора непосредственно перед очередной инъекцией 1 %) оказался недостаточным. Обсуждаются остаточные уровни 3, 5 или даже 10%; однако у некоторых пациентов при пороговом уровне 3% могут продолжаться случаи кровотечения, а у некоторых совсем нет кровотечений при пороговом уровне 1%. Этот факт подчёркивает значение индивидуальной терапии пациентов.

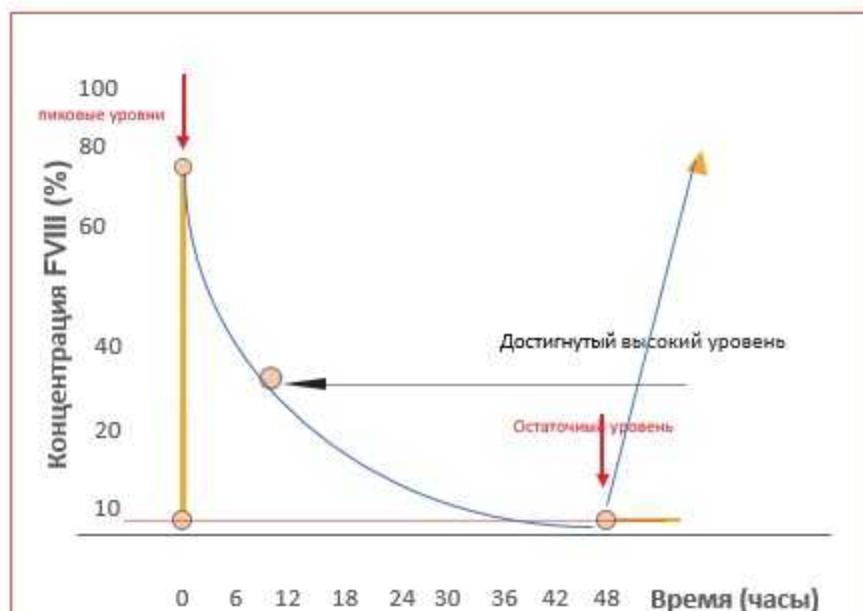
Препараторы с удлинённым периодом полувыведения не только позволяют реже делать инъекции, но и обеспечивают более высокий пороговый уровень, чем препараты со стандартным периодом полувыведения при неизменной дозировке и с теми же промежутками между инъекциями. Таким образом, эти препараты помогут как пациентам, которые хорошо себя чувствуют при пороговом уровне в 1%, так и пациентам, которым нужен более высокий уровень для предотвращения всех кровотечений. Конечно, долгосрочный эффект для суставов будет виден лишь позднее, после долговременного наблюдения, как в вышеописанном исследовании.

→ Фармакокинетика (период полувыведения, процесс распада FVIII / FIX) отличается от пациента к пациенту.

→ Дозировка должна подстраиваться под конкретного пациента.

→ Необходимый уровень фактора должен определяться индивидуально.

## Изменение концентрации фактора после введения



# Удлинение периода полуыведения и другие технологии

В течение нескольких следующих лет для пациентов с гемофилией А и В станут доступны несколько новых путей и технологий. Эти технологии могут показаться сложными, однако их можно легко классифицировать следующим образом:

- о ПЕГилирование: Химическое изменение молекул FVIII и FIX путём присоединения ПЭГ. ПЭГ (полиэтиленгликоли) – это химические вещества, которые не перерабатываются организмом, но выводятся различными путями. Скорость выведения через почки зависит от размера молекул ПЭГ и ещё не полностью изучена.

- о Слияние белка: генетический инжиниринг по производству фактора VIII или фактора IX в форме большой молекулы белка, который состоит из фактора коагуляции, связанного с другим белком. Белок-партнёр по слиянию может иметь полную длину или являться частью эндогенного белка (фрагментом иммуноглобулина или альбумина соответственно). Эти белки слияния полностью перерабатываются и выводятся организмом. Некоторые из этих препаратов производятся из линий человеческих клеток, так что они очень схожи с естественными белками организма.

- о Модификация последовательности аминокислот фактора свёртываемости: генетический инжиниринг по изменению первичной структуры фактора свёртываемости. Этот подход использовался для получения одноцепочечного FVIII. В организме фактор VIII расщепляется до попадания в кровоток. Продукты этого расщепления, называемые лёгкой и тяжёлой цепочкой FVIII, циркулируют вместе как протеиновый комплекс. Внесение изменений на определённых участках белка FVIII путём генетического инжиниринга предотвращает расщепление и продлевает период полуыведения FVIII.

В большинстве случаев при гемофилии А этот препарат позволяет сократить количество инъекций с трёх до двух раз в неделю, или делать инъекции вместо раза в два дня – раз в три дня. При гемофилии В частота инъекций сокращается с двух до одного раза в неделю. Некоторым пациентам инъекции понадобятся лишь раз в 10–14 дней. Во многих случаях также достигается гораздо лучшая защита пациента. В среднесрочной перспективе появятся дальнейшие улучшения в лечении гемофилии А (включая пациентов с ингибиторами), такие как подкожно вводимое (путем подкожной инъекции) антитело. В долгосрочной перспективе также станет доступной генная терапия.

**Появятся в краткосрочной перспективе или уже существуют**

→ Химическая модификация<sup>1,2</sup>

• Пегилирование

→ Слияние белка

• FVIII или IX + Fc-область иммуноглобулина G<sup>3</sup>

• FVIII или IX + альбумин<sup>4</sup>

→ Модификация последовательности белка

• Одноцепочечная молекула FVIII<sup>5</sup>

ПЭГ = полиэтиленгликоль

1. Jevsevar S et al. Biotechnol J. 2010;5:113-128.

2. DeFrances S et al. Glycobiology. 2006;16:833-843.

3. Fogarty PF. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:397-404.

4. Schulte S. Thromb Res. 2013; 131 Suppl 2:S2-6.

5. Schmidbauer S et al. Thrombosis Research. 2015;136(2):388-395.

### **Возможные терапии в средне- или долгосрочной перспективе**

В настоящее время разрабатывается несколько терапий, нацеленных на удлинение периода полуыведения факторов свертывания или на другой метод продления терапевтического эффекта.

→ **Антитела**

- Эмицизумаб (ACE910, фактор VIII – миметическое антитело)<sup>1</sup>
- Концизумаб (ингибитор ИПТФ)

→ **Химические модификации**

- Полисиалирование (конъюгация с полисиаловой кислотой)<sup>2</sup>

→ **Слияние белка**

- XTEНилирование<sup>3</sup>

→ **РНКи (подавление активности гена)**

- Снижение антиромбина III<sup>3</sup>

→ **Генная терапия**

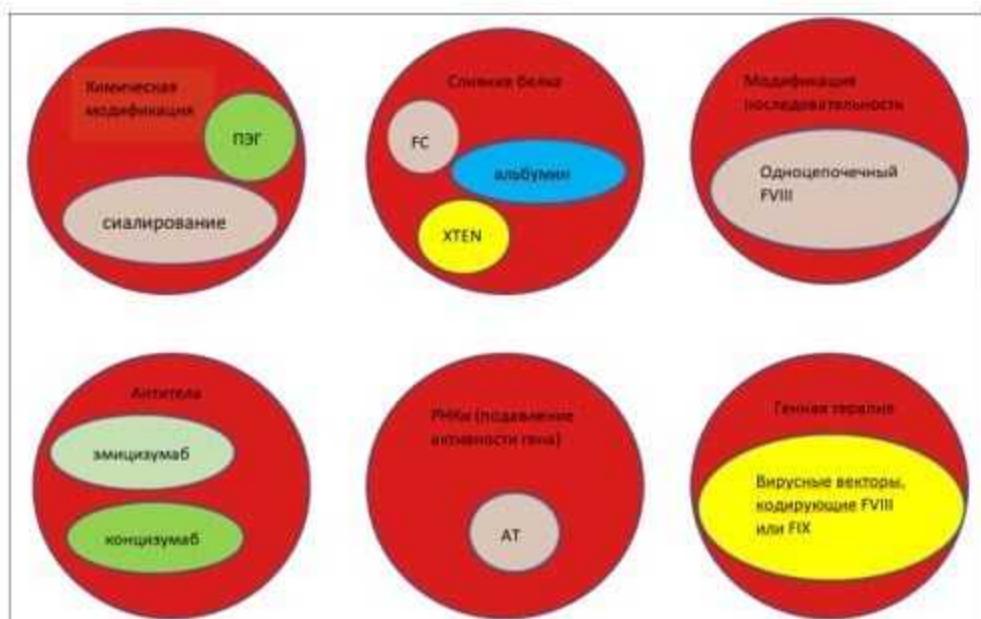
- Вирусные векторы с правильной копией гена FVIII или FIX

FVIII-миметическое антитело: моноклональное биспецифическое антитело, которое связывает FIXa и FX. Обычно FIXa активирует FX, но для этого ему требуется FVIII. Эмицизумаб имитирует эту функцию FVIII.

Полисиаловая кислота: биосовместимый и биоразлагаемый природный полимер - сахар.

XTEНилирование: XTEН - это большой, неструктурированный рекомбинантный белок из 864 природных аминокислот, который при совмещении с пептидом или белком продлевает период его полуыведения из плазмы.

Список основных методов удлинения периода полуыведения, а также незаместительных терапий в разработке:



XTEН = Биополимер из природных аминокислот

ПЭГ = полизиэтиленгликоль

ИПТФ = ингибитор пути тканевого фактора

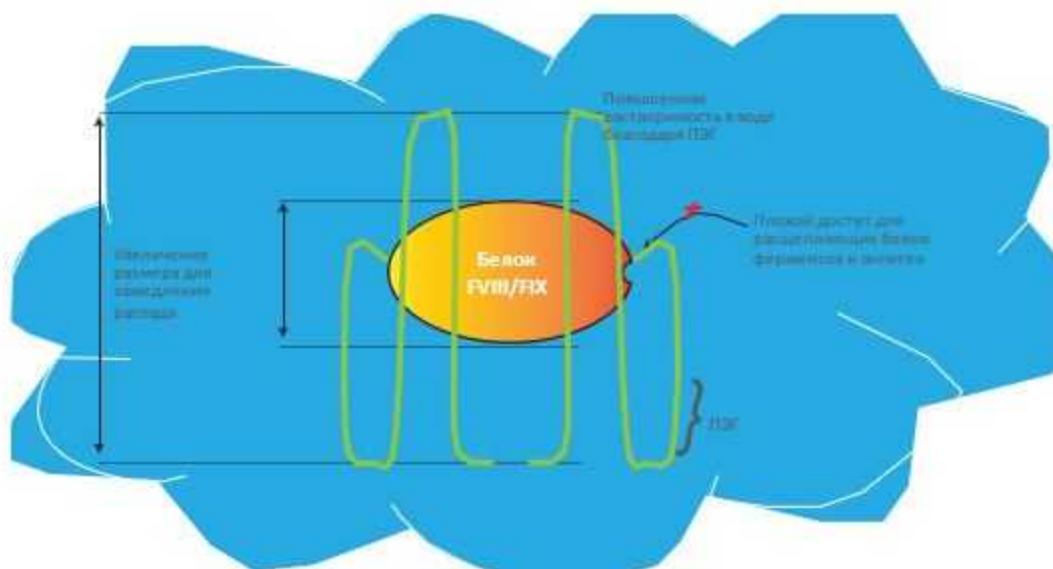
AT = антиромбин

1. Sampei Z et al., MAbs. 2015;7(1):120-8.

2. Peyvandi F.J.Thromb Haemost 2013;11(suppl 1):84-98.

3. Schellenberger V et al. Nat Biotechnol. 2009;27:1186-1190.

## Механизм удлинения периода полувыведения путём пегилирования



Изображение демонстрирует, как пегилирование удлиняет период полувыведения факторов свёртываемости. Полимер (ПЭГ), представлен как зелёная цепочечная молекула, он защищает белок от разрушающих веществ и замедляет его выведение.

## Пегилирование Пегилирование белков (факторов свёртывания)

- Химическое присоединение молекул ПЭГ разных размеров к специфичным участкам белка через ковалентные связи
- сайт-специфичный и контролируемый
  - ▶ сайт-специфичный
    - rFVIII (Bay 94-9027) – 60 кДа ПЭГ
    - rFVIII (N8-GP) – 40 кДа ПЭГ
    - rFIX (N9-GP) – 40 кДа ПЭГ
    - rFVII (N7-GP9) – 40 кДа ПЭГ
  - ▶ контролируемый
    - rFVIII (Bax855) – 20 кДа ПЭГ

Разные производители используют молекулы ПЭГ разного размера и связывают их с разными участками (сайтами) фактора свёртывания.

кДа = килодалтон = размер молекулы ПЭГ

BAY = фармкомпания Bayeug

N = Novo Nordisk

Bax = компания Baxalta / Shire

GP = гликопегилирование

Сайт-специфичный = участок связи заранее определён (все процедуры), создаются очень специфичные структуры, с которыми связывается ПЭГ

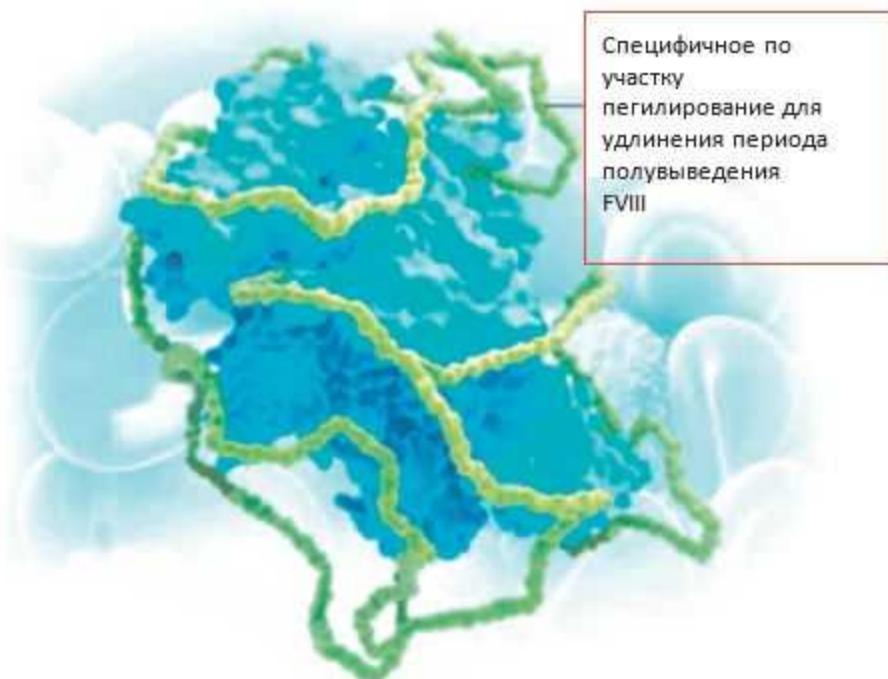
В препарате «Bax855» ПЭГ связывается с 1-2 лизинами (поэтому контролируется)

Ковалентная связь = сильная химическая связь

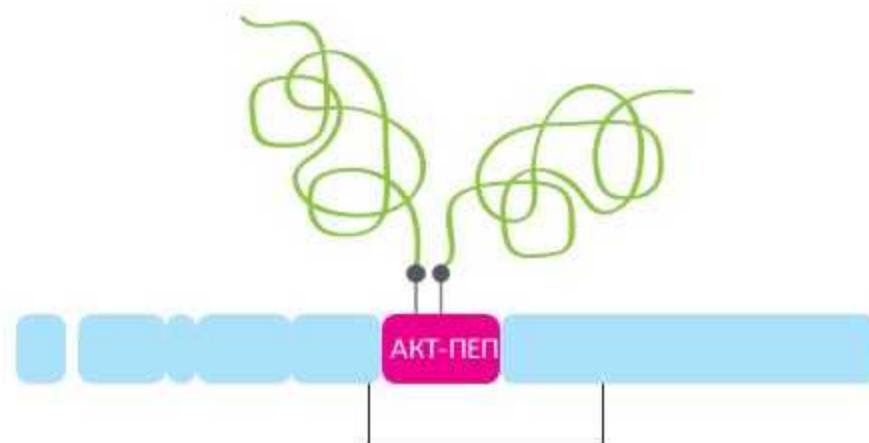
## Пегилированный Bay94-9027

## Гликопегилированные rFVIII (N8-GP) и rFIX (N9-GP)

- сайт-специфичное, ковалентное присоединение разветвлённой молекулы ПЭГ общим размером 60 кДа (около 2 x 30 кДа)



- Пегилирование, специфичное по участку
- Ковалентное связывание молекул ПЭГ по 40 кДа
- Пегилирование N-гликанов (FIX) или O-гликанов (FVIII)



На изображении показаны основные свойства гликопегилирования в случае фактора IX. Молекулы ПЭГ присоединяются к N-гликанам (сложным углеводам, связанным с протеинами) на активационном пептиде (розовый) внутри фактора свёртывания (голубой). Это изменение защищает фактор от слишком быстрого распада. Когда начинается кровотечение и требуется фактор для его остановки, активационный пептид расщепляется вместе с ПЭГ, что активирует фактор свёртывания и позволяет поддержать свёртывание. FVIII по структуре отличается от FIX, поэтому в случае N8-GP ПЭГ присоединяется к другой углеводной цепочке (под названием O-гликан), но активация FVIII происходит так же, при этом отщепляется фрагмент белка, содержащий пегилированный O-гликан.

На изображении показан фактор свёртывания фактор свёртывания VIII или IX (голубой) и полимер ПЭГ (зелёный). Зелёный полимер ПЭГ замедляет выведение.

1. Mei B et al. Blood 2010; 116 (2): 270-9.
2. Coyle TE et al. J Thromb Haemost. 2014; 12 (4): 488-95.
3. Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Inc. Пресс-релиз, 18 февраля 2014

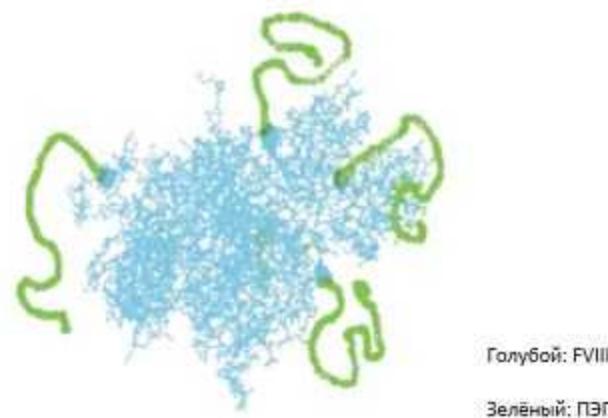
АКТ-ПЕП = активационный пептид

1. 1. Østergaard H et al. Blood 2011; 118: 2333-2341.
2. 2. Negrier C et al. Blood 2011; 118: 2895-701.

## Пегилированный rFVIII с полной последовательностью (BAX855)

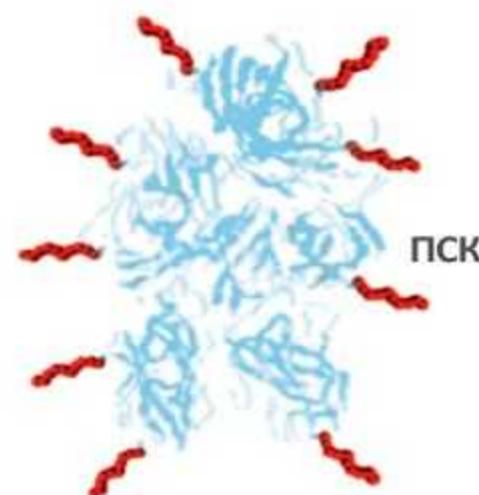
## Полисиалирование (конъюгация полисиаловой кислотой)

- BAX 855 – это пегилированный рекомбинантный FVIII с полной последовательностью (с целым В-доменом в отличие от удалённого В-домена).<sup>1</sup>
- Ковалентное присоединение молекул ПЭГ размером в 20 кДа
- Контролируемое пегилирование подвергающихся аминокислотных боковых цепей



На изображении показан фактор свёртывания (голубой) и 4 полимера ПЭГ (зелёный). Полимеры ПЭГ замедляют выведение фактора свёртывания.

- Биосовместимый и биоразлагаемый природный полимер<sup>1</sup>
- Полисиаловая кислота (ПСК) может существенно удлинить период полувыведения<sup>2</sup>, хотя клиническое исследование фактора VIII-ПСК было прервано из-за неутешительных результатов. Изучаются возможности использования этой технологии с другими факторами свёртывания.



На изображении показан фактор свёртывания (голубой) и 9 червеобразных полимеров (полисиаловая кислота) (красный). Красные полимеры защищают фактор свёртывания от быстрого распада и затрудняют выведение через почки.

Полисиаловая кислота – это сложный углевод, который производится в организме и разлагается в нём как часть гликопротеинов и гликолипидов.<sup>3</sup>

Механизм действия схож с пегилированием.

1 Horling FM et al. Blood 2011;118(21):3323.

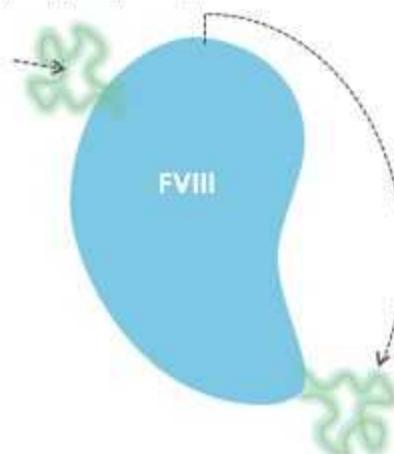
2 Peyvandi et al. J Thromb Haemost. 2013;11 Suppl 1:84-88.

2 Rottensteiner H et al. Blood 2007; 110(11):3350.

3 Zhang T et al. Asian JourP&H of Pharmaceutical Sciences 2014;9:75-81.

→ ХТЕНилирование:

- фактор свёртывания изменяется путём слияния с ХТЕН, биосовместимым и биоразлагаемым физиологически инертным полипептидом<sup>1</sup>
- ХТЕН может существенно удлинить период полувыведения<sup>2</sup>



**FVIII-XTEN/D'D3-белок слияния**

Иллюстрация представляет фактор свёртывания (голубой) и 2 спиралевидных полимера (ХТЕН, аминокислотная последовательность) (зелёный). Зелёные полимеры замедляют выведение фактора свёртывания.

- Слияние фактора свёртывания с другим белком крови или фрагментом белка (напр. альбумин и IgG-Fc соответственно), который имеет более долгий период полувыведения.

При использовании технологии слияния белка рекомбинантный фактор свёртывания сливается с другим белком (фрагментом иммуноглобулина или альбумином) методом генетического инжиниринга, получается единый белок слияния. Период полувыведения иммуноглобулина или альбумина (недели) дольше, чем у факторов свёртывания (часы). Слияние удлиняет период полувыведения фактора свёртывания. Эти белки слияния полностью распадаются и выводятся из организма естественным путём.

1. Liu T et al. Haemophilia 2014; 20 (Suppl. 3), 1-186. [Abstract].  
2. Podust VN. et al. J Control Release 2015; 20168-3659(15)30205-4.

## Белок слияния фактор IX-альбумин

→ Альбумин – это белок с долгим периодом полувыведения<sup>1</sup>, организм производит его в большом количестве

→ Генетическое слияние рекомбинантного альбумина и rFIX расщепляемым линкером<sup>4</sup>

→ Переработка при помощи FcRn<sup>3</sup> (неонатального Fc рецептора)

→ При активации FIXa высвобождается, а альбумин отделяется<sup>2</sup>

rIX-Альбумин слияние<sup>1</sup>  
CSL-654, rIX-FP

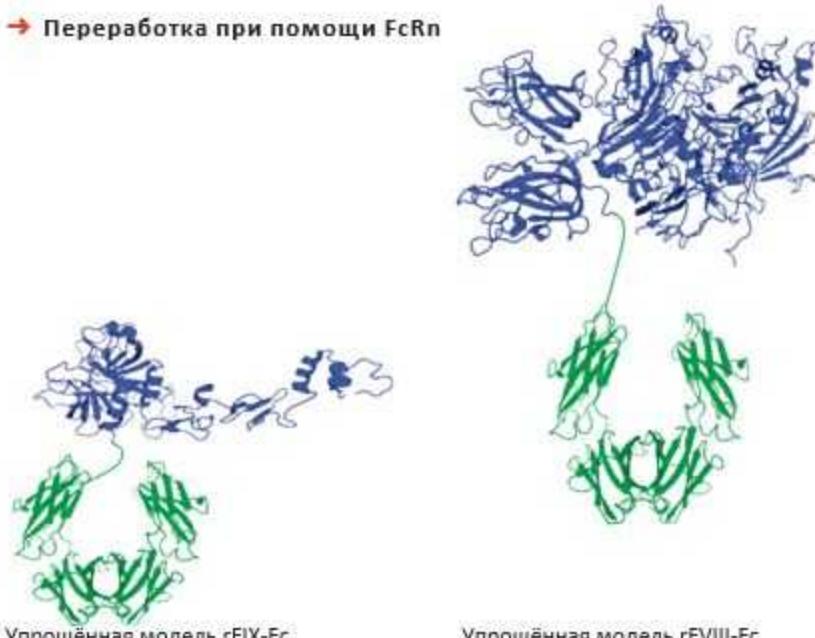


На изображении представлен фактор свёртывания IX (синий), слитый с альбумином (жёлтый). Активационный пептид (соединяющий две функциональные части белка) отмечен зелёным цветом.

Стрелки указывают на участки расщепления (расщепление активирует FIX). Альбумин защищает фактор от быстрого распада. Когда начинается кровотечение и на месте повреждения кровеносного сосуда требуется фактор свёртывания, активационный пептид удаляется, молекула альбумина отделяется, и активированный фактор свёртывания способствует свёртыванию крови.

→ rFIXFc / rFVIIIFc - каждый состоит из одной молекулы FIX или FVIII, слитой с двумя Fc-доменами человеческого IgG1.<sup>1,2,3</sup>

→ Переработка при помощи FcRn



Упрощённая модель rFIX-Fc

Упрощённая модель rFVIII-Fc

Одной молекулой FIX (синий) или молекулой FVIII (синий) сливается с димерной (двойной) Fc-областью человеческого иммуноглобулина IgG1 (зелёный). FcRn (неонатальный Fc рецептор) обращает внедрение FVIII-Fc или FIX-Fc и перерабатывает его обратно в кровоток. Переработка FcRn защищает фактор от распада.

rFIXFc = слитный белок из рекомбинантного фактора IX и фрагмента Fc  
rFIX = рекомбинантный фактор свёртывания IX  
IgG = иммуноглобулин G

1. Schulte S. Thromb Res. 2011;128 Suppl 1:S9-S12.  
2. Metzner RI et al. Thromb Haemost. 2009;102(4):634-644.  
3. Ullcrap D. Curr Opin Hematol. 2010;17(5):393-397.  
4. Schulte S. Thromb Res. 2013; 131 Suppl 2:S2-6.

1. Peters RT et al. Blood 2010;115(10):2057-64. 2. Shapiro A et al. Blood 2012;119(3):566-72.  
3. Dumont J et al. Therapeutic Monoclonal Antibodies: John Wiley & Sons, Inc.; 2009. S. 779-85.

**Одноцепочечная молекула FVIII<sup>1-5</sup>**

- Рекомбинантный FVIII с укороченным В-доменом
- Ковалентно связанные FVIII-HCh (тяжёлая цепочка) и FVIII-LCh (лёгкая цепочка)
- Повышенная склонность к связыванию с фактором фон Виллебранда
- Активация тромбином создаёт физиологический rFVIIIa

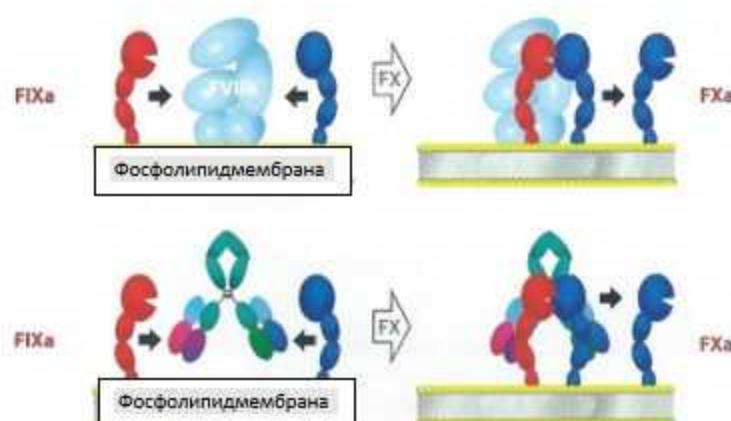


Сайт-специфичные изменения нуклеотидной последовательности гена FVIII и, соответственно, последовательности аминокислот его белка приводят к образованию более сильной ковалентной связи между тяжёлой (голубой) и лёгкой (синий) цепочками фактора свёртывания. Образуется единая молекула, в отличие от двух частей (тяжёлая и лёгкая цепочка) FVIII, удерживаемых вместе более слабыми взаимодействиями в немодифицированном FVIII. В результате также усиливается связь с фактором фон Виллебранда, что защищает FVIII от быстрого распада. Активация тромбином создаёт фактор свёртывания VIII с нормальной активностью.

**Концепция миметического биспецифичного антитела FVIIIa**

Антитело имитирует (миметик) функцию активированной молекулы фактора VIII, связывая как фактор IXa, так и фактор X (биспецифичное).

- Биспецифичное антитело обеспечивает взаимодействие между FIXa и FX, таким образом активируя FX и способствуя свёртыванию крови.



$\alpha$  = активированный фактор свертывания

Моноклональное биспецифичное антитело связывает FIXa и FX (нижняя часть иллюстрации) таким образом, что FIXa может активировать FX и создать FXa. Именно так действует и FVIII (верхняя часть иллюстрации).

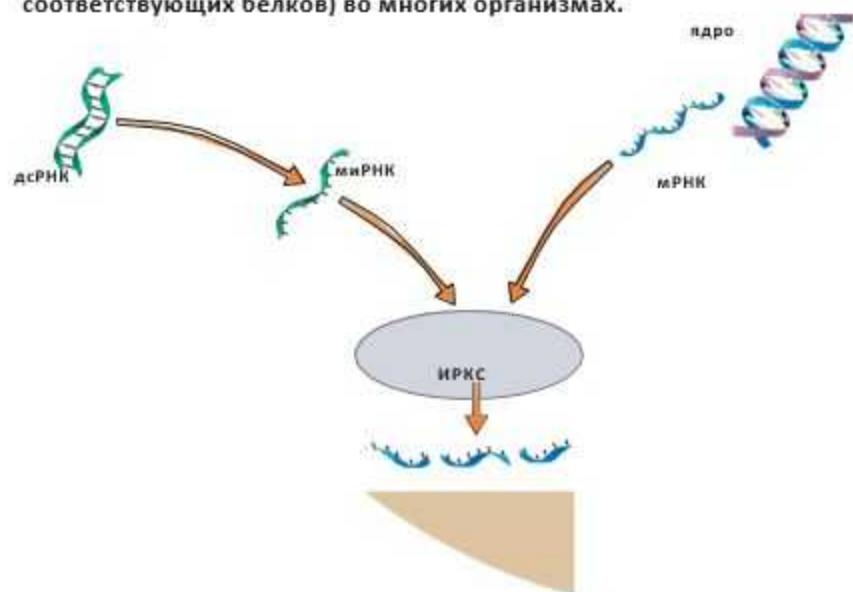
1. Schulte S. Thromb Res. 2013; 131 Suppl 2:52-6.  
2. Thompson AR. Semin Thromb Hemost 2003; 29(1):011022.  
3. Lacroix-Desnazes S et al. Blood 2008;112:240-9.  
4. Pipe SW. Haemophilia 2009;15(6):1187-96.  
5. Schmidbauer S et al. Thrombosis Research 2015;136(2):388-395.

1. Kitazawa T et al. Nature Medicine 2012;18(10):1570.  
2. Sampei Z et al. PLoS One 2013;8(2):e57479.  
3. Muto A et al. J Thromb Haemost 2014;12(2):206-213.

## Подавление активности гена: Снижение антитромбина (AT)

### Снижение антитромбина при помощи РНКи

- Антитромбин – ингибитор свёртывания, обычно присутствующий в организме здоровых людей, он предотвращает чрезмерное свёртывание крови.
- РНК-интерференция (РНКи) - это естественный механизм подавления активности генов (для снижения синтеза соответствующих белков) во многих организмах.



Молекула миРНК (ALN-AT3), которая снижает антитромбин, конъюгируется с N-ацетилгалактозамином (вид сахара); что делает возможным её усвоение клетками печени. Оказавшись в клетке печени, молекула миРНК обнаруживает и разрушает mRNA, кодирующую антитромбин, в результате антитромбин не может синтезироваться.

dsRNK = двухцепочечный;

миRNK = малая интерферирующая РНК (рибонуклеиновая кислота);

ИРКС = индуцируемый РНК комплекс подавления активности; мRNK = матричная РНК;

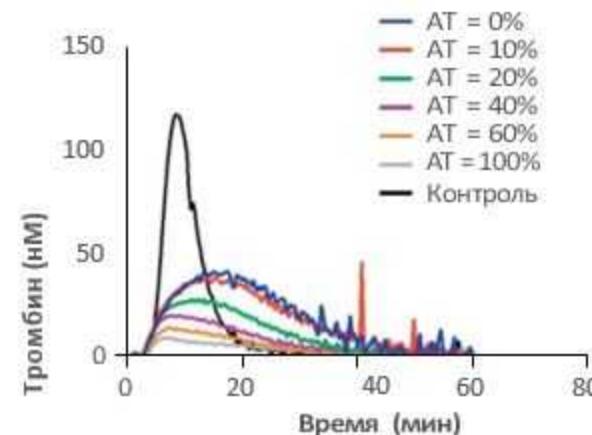
РНК = рибонуклеиновая кислота

## Подавление активности гена: Снижение антитромбина (AT)

### ALN-AT3

Антитромбин (AT)-ингибитор тромбина, что угнетает свёртывание крови.

- Снижение уровня AT посредством ALN-AT3 усиливает образование тромбина при тяжёлой гемофилии А (FVIII <1%)



Повышение образования тромбина хорошо коррелируется со снижением AT. Полное исчезновение AT (синяя кривая) повышает образование тромбина до около 50% от нормального уровня (чёрная кривая).

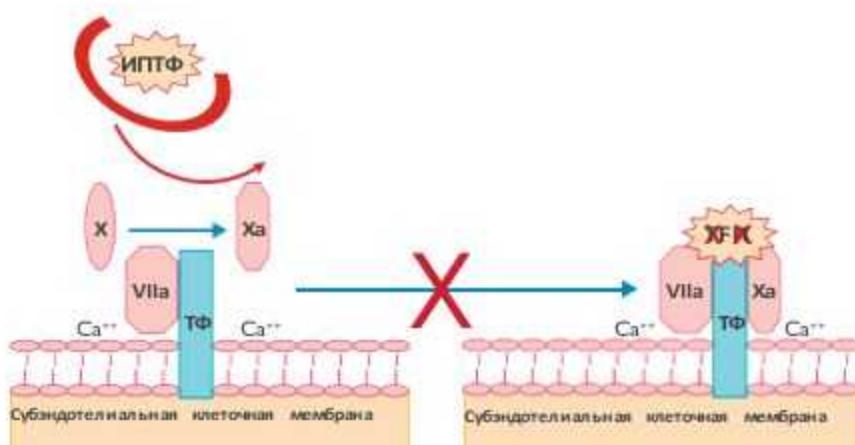
Sehgal A et al. Nat Med. 2015;21(5):492-7.

## Антитела:

### Блокирование ингибиования свёртывания (ИПТФ)

#### Блокирование ингибиования свёртывания (ИПТФ)

Чтобы свёртывание крови не привело к тромбозу, существуют естественные пути ингибиования свёртывания, например, ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ). У пациентов с гемофилией свёртывание и так понижено, поэтому блокировка ингибиования свёртывания восстанавливает баланс коагулирующих и антикоагулирующих факторов, что способствует нормальному свёртыванию крови у пациентов с гемофилией.



Blood – www.ncbi.nlm.nih.gov © 2007, 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

#### Блокирование ингибиатора пути тканевого фактора (ИПТФ)

Комплекс FVIIa/TF активирует FX, образуя FXa. Этот процесс активации ингибируется ИПТФ (ингибитором пути тканевого фактора), чтобы образовывалось меньше FXa. Таким образом, ингибиование ИПТФ образует больше FXa. FXa также образуется другим путём, который задействует FVIII и FIX.

## Генная терапия

→ Важные составляющие генной терапии

→ Побуждение клеток организма к выработке недостающего белка



Сначала необходимая нуклеотидная последовательность гена преобразуется в вектор (средство доставки, зачастую непатогенный вирус). Вирусный вектор привносит требуемую ДНК-последовательность в клетку-мишень. Там она размещается (эпизомально), отдельно от ДНК пациента, вне хромосом; или интегрируется в ДНК пациента (в хромосомы). В обоих случаях генная последовательность может быть считана механизмами клетки, что ведёт к синтезу недостающего белка (фабрика белка).

<sup>†</sup> Рисунки изменены в соответствии с докладом компании «UnicQure», озаглавленным "GeneTherapy for Haemophilia, Is the Technology Ready for Prime Time?" и представленным на гемофильическом симпозиуме в Гамбурге, 7-8 нояб. 2014 г.

<sup>‡</sup> Naldini L. Nature 2015;526(7573):351-60

## Препараты пролонгированного действия VIII и IX факторов

### Удлинённый период полуыведения

В разделе даётся обзор препаратов пролонгированного действия: как уже одобренных, так и находящихся в разработке.

Препараты фактора VIII – как это видно – в лучшем случае увеличивают период полуыведения в 1,7 раза (в среднем – в 1,5 раза). Технологии, представленные в предыдущем разделе, не обеспечивают какой-то существенной разницы в смысле удлинения периода полуыведения.

Однако с препаратами фактора IX ситуация совсем другая. Здесь все лекарственные средства обеспечивают в среднем 5-ти кратное удлинение периода полуыведения.

Некорректно напрямую сравнивать между собой представленные здесь рекомб. препараты rFVIII и rFIX из-за разницы в группах пациентов и планах исследований. Возможно, что клеточная линия (животная или человеческая) или механизм модификации (химический или естественный) при производстве конкретного препарата дадут уникальные и специфические плюсы разным пациентам.

Кроме того, несмотря на обнадеживающие первые результаты незаместительной терапии и генной терапии, здесь пока еще не проведены масштабные исследования третьей фазы.

Поэтому в конце данного раздела кратко освещаются плюсы и минусы первоначально представленных препаратов пролонгированного действия VIII и IX фактора.

Как УПП отразится на клинической практике лечения пациентов, описывается, начиная со стр. 32. Приводятся разные сценарии.

#### Препараты фактора VIII

##### Fc (белок слияния)

FVIII-Fc <sup>a,b</sup> сравнение с rFVIII	12,4 ч	19 ч	1,5 - 1,7
---	--------	------	-----------

##### Пегилирование

N8-GP <sup>2</sup> сравнение с rFVIII	11,7 ч	19 ч	1,6
BAY 94-9027 <sup>3</sup> сравнение с rFVIII	12,9 ч	18,2 ч	1,5
BAX 855 <sup>4</sup> сравнение с rFVIII	10,4 ч	14,3 ч	1,4

##### Одноцепочный вариант

CSL627 <sup>5</sup> сравнение с rFVIII	11,6 ч	14 ч	1,2
---	--------	------	-----

0 6 12 18 24 часа →

#### Препараты FIX

##### Белки слияния

FIX-Fc <sup>6</sup> сравнение с rFIX	17,2 ч	82,1 ч	4,8
---	--------	--------	-----

##### FIX-альбумин<sup>7</sup>

сравнение с rFIX	17,1 ч	89,9 ч	5,3
------------------	--------	--------	-----

##### Пегилирование

N9-GP <sup>8</sup> ср. с rFIX	19,3 ч	92,7 ч	4,8
----------------------------------	--------	--------	-----

0 12 24 48 96 часов →

1. a) Powell JS et al. Blood 2012; 119: 3031-7; b) Mahlangu J et al. Blood 2014;123(3):317-25.

2. Tinde A et al. J Thromb Haemost 2013; 11:670-8;

3. Coyle TE et al. J Thromb Haemost 2014;12:488-95;

4. a) Konkle BA et al. Blood 2015;126(9):1078-85; b) Bevan OH et al. Haemophilia 2013; 19 (Suppl. 2): 10-82. POS3.

5. Mahlangu J et al. Haemophilia 2016; 22 Suppl.2: POS3.

6. Powell JS et al. N Engl J Med. 2013;369(24):2313-23.

7. Mahlangu J et al. Haemophilia 2016; 22 Suppl.2: POS3.

8. Negrier C et al. Blood 2011;118(10):2695-701.

### Эмицизумаб (Emicizumab) (ACE 910)

→ Предыдущие исследования показали эффективность профилактики эмицизумабом (подкожно, раз в неделю) у пациентов с тяжелой гемофилией А и ингибиторами<sup>1</sup>. Через несколько месяцев препарат будет лицензирован в Европе для лечения таких пациентов.

### Генная терапия

- Неоднократно достигались клинически значимые уровни фактора, даже у пациентов с иммунной реакцией на вирусный вектор. В некоторых исследованиях такая реакция остается серьезным препятствием.<sup>2</sup> Тем не менее, и для гемофилии А, и для гемофилии В скоро должны начаться исследования 3-ей фазы.
- У некоторых пациентов устойчиво высокие уровни фактора сняли необходимость дополнительной заместительной терапии.
- Чтобы обеспечить устойчивую выработку фактора печенью, пациентам с иммунной реакцией на введение вектора может потребоваться временное лечение кортизоном.
- По гемофилии А первые обнадеживающие результаты технологии были представлены в 2016 г.<sup>3</sup>

### Плюсы:

- Снижение частоты внутривенных введений
- Увеличение защиты от кровотечений и повреждения суставов
- Лучше соблюдается режим профилактического лечения

### Минусы:

- Образование антител
- Аллергические реакции
- Трудности с лабораторным мониторингом
- Потенциально возможное накопление ПЭГ в организме
- Могут случиться побочные эффекты, к которым, возможно, будет трудно подготовиться и на них отреагировать
- Невозможность повторения генной терапии с тем же вектором

1. Shima M et al. Journals of Thrombosis and Haemostasis 2015; 13 (Suppl. 2):1–997. AS017.  
 2. Monahan P et al. Journals of Thrombosis and Haemostasis 2015; 13 (Suppl. 2):1–997. L8010.  
 3. Pasti J et al. Haemophilia 2016; 22 (Suppl. 4): 151–152. Поздние присланые тезисы.

## Меньше внутривенных введений в неделю при той же дозе (гемофилия А)

# Варианты режима лечения препаратами УПП

В разделе описаны три сценария возможной профилактики препаратом фактора rFVIII пролонгированного действия и один пример для rFIX. Однако схема лечения должна выбираться пациентом и доктором совместно, исходя из конкретной клинической картины заболевания. При дефиците фактора VIII и частых прорывных кровотечениях пациент может не получить пользы от увеличения интервала между введениями, поскольку упустит возможность повышения защиты от кровотечений. Если же при гемофилии А на профилактике стандартными препаратами спонтанные кровотечения редки, то пациент может хорошо себя чувствовать при сокращении числа внутривенных введений, при этом потребляя меньше фактора и сохраняя прежний уровень защиты.

В представленном в конце раздела примере использования пролонгированного препарата фактора IX, число введений сократилось с двух до одного раза в неделю. Однако интервалы между введениями могут быть увеличены до 10 и даже до 14 дней с соответствующим изменением дозировки.

Учитывая все разнообразие потребностей и аспектов лечения (венозный доступ, соблюдение режима лечения, склонность к кровотечениям и т.д.), представляется разумным выбирать самый длинный из возможных интервалов при профилактике новым препаратом до тех пор, пока это не ставит под угрозу защиту от кровотечений.

### → Частота внутривенных введений

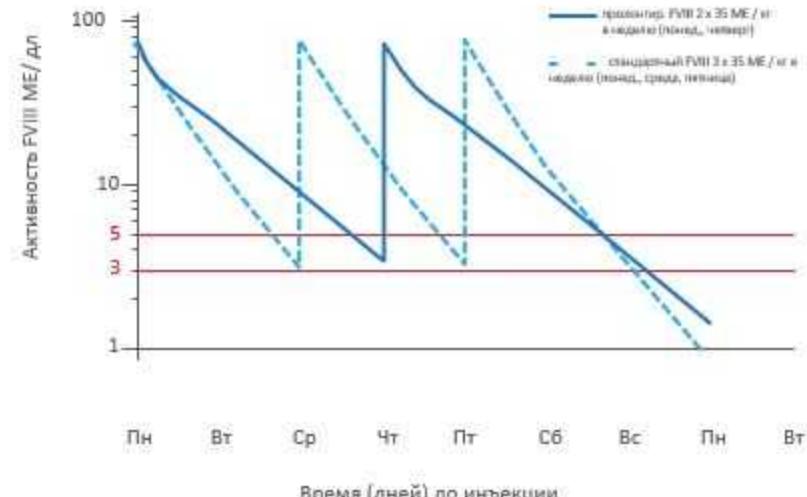
- снижается с 3 до 2 раз в неделю

### → Дозировка

- пролонгированный rFVIII: **2 раза x 35 ME / кг в неделю** (например, понед. и четверг)
- стандартный препарат фактора FVIII: **3 раза x 35 ME / кг в неделю** (например, понед., среда, пятница)

- снижение недельного потребления

### → Тот же остаточный уровень и меньше введений (предположительно, с той же защитой от спонтанных кровотечений)



1. Berntorp E, et al. Haemophilia 2016;22(3):389-96.
2. Nestorov I, et al. Clinical Pharmacology in Drug Development 2015; Volume 4, Issue 3:163-174.
3. Shapiro AD, et al. J Thromb Haemost. 2014;12(11):1788-800.

## Меньше внутривенных введений в неделю с более высокой дозой (гемофилия А)

## Тот же режим лечения на той же дозе (гемофилия А)

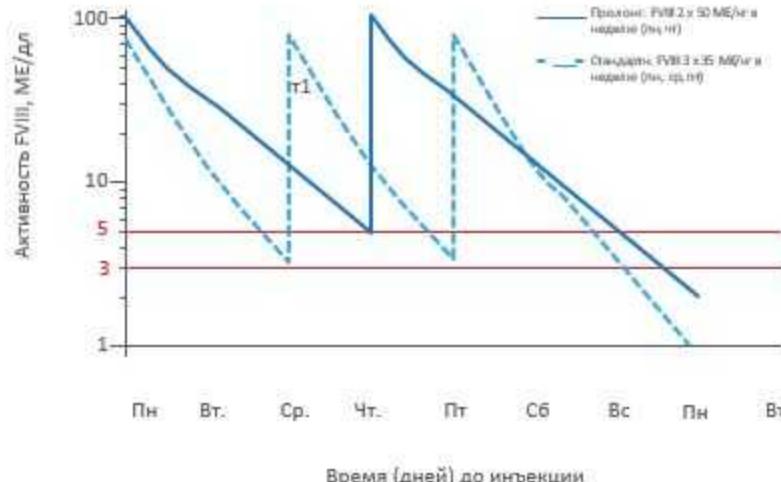
### → Частота введений

- 3 раза в неделю / 2 раза в неделю

### → Дозировка

- пролонгированный rFVIII: **2 раза по 50 МЕ / кг в неделю** (например, понедельник, четверг)
- стандартный препарат фактора VIII: **3 раза по 35 МЕ / кг в неделю** (например, понедельник, среда, пятница)
- Приблизительно тот же расход за неделю

### → Более высокие остаточные уровни и меньше введений (предположительно, более надежная защита от спонтанных кровотечений)



1. Berntorp E, et al. Haemophilia 2016;22(3):389-96.

2. Nestorov I, et al. Clinical Pharmacology in Drug Development 2015; Volume 4, Issue 3:163-174.

3. Shapiro AD, et al. J Thromb Haemost. 2014;12(11):1788-800.

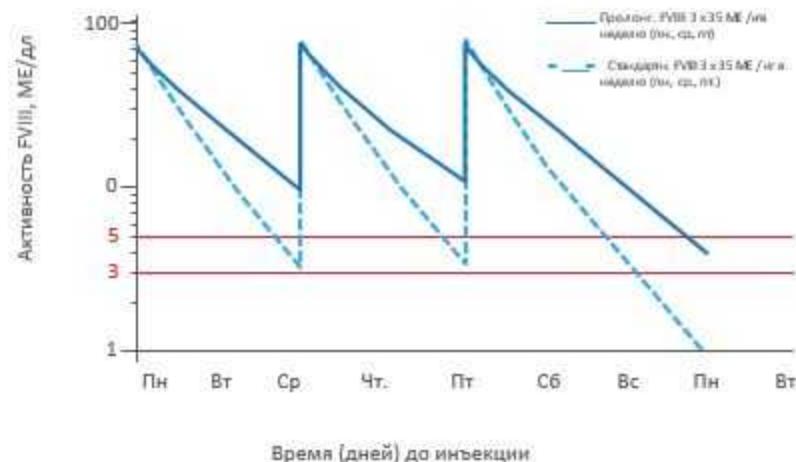
### → Частота введений

- 3 раза в неделю

### → Дозировка

- пролонгированный rFVIII: **3 раза по 35 МЕ / кг в неделю** (например, понедельник, среда, пятница)
- стандартный препарат FVIII: **3 раза по 35 МЕ/кг в неделю** (например, понедельник, среда, пятница)
- Тот же расход за неделю

### → Гораздо более высокие значения остаточного уровня с тем же количеством введений (предположительно, существенно более высокая защита от спонтанных кровотечений)



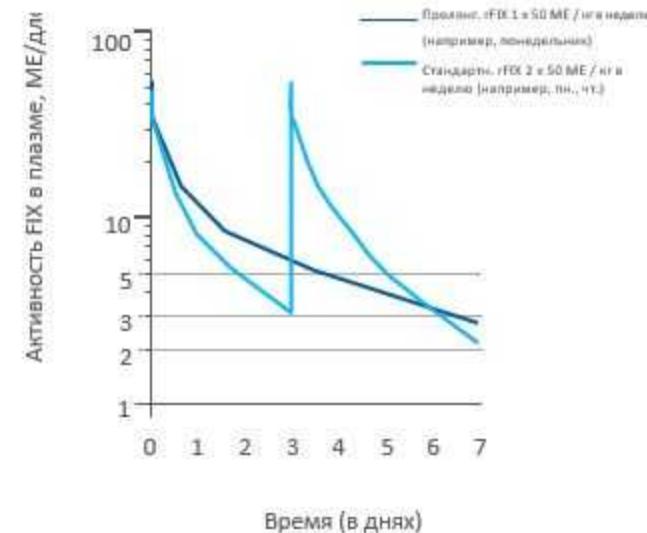
1. Berntorp E, et al. Haemophilia 2016;22(3):389-96.

2. Nestorov I, et al. Clinical Pharmacology in Drug Development 2015; Volume 4, Issue 3:163-174.

3. Shapiro AD, et al. J Thromb Haemost. 2014;12(11):1788-800.

## Меньше внутривенных введений в неделю с той же дозой (гемофилия В)

- Частота введений
  - Снижается с 2-х до 1-го раза в неделю
- Дозировка
  - пролонгированный rFIX: 1x 50 ME/kg в неделю (напр., понедельник)
  - стандартный rFIX: 2x 50 ME/kg в неделю (напр., понедельник, четверг)
  - снижение расхода за неделю
- Тот же остаточный уровень при меньшем числе в/в введений  
*(предположительно, та же защита от спонтанных кровотечений)*



## Выводы

## Выводы

- Для удлинения периода полуыведения были разработаны различные технологии.
- С 2016 г. в Европе прошли лицензирование и доступны два препарата rFIX и три препарата rFVIII
- С 2018 г. будут лицензироваться и другие препараты.
- Период полуыведения может продлеваться
  - у фактора IX приблизительно в 5 раз / 1 внутривенное введение в 1-2 недели
  - у фактора VIII приблизительно в 1,5 раза / 2 внутривенных введения в неделю
- Основной целью является улучшение результатов лечения
  - повышение уровней фактора свертывания / усиление защиты
  - уменьшение спонтанных кровотечений
  - укрепление соблюдения режима лечения/ менее обременительная терапия
- Незаместительные методы лечения станут доступны в среднесрочной перспективе.

# Признательность

→ За научную поддержку:

- Dr. Robert Klamroth
- PD Dr. Karin Kurnik
- Prof. Wolfgang Miesbach
- Prof. Johannes Oldenburg
- Prof. Andreas Tiede

→ За предоставление иллюстраций и любезное разрешение их использовать, а также за фактологическую проверку:

- Alnylam
- Bayer
- Baxalta/Shire
- Chugai/Roche
- CSL Behring
- Novo Nordisk
- SOBI

→ За координацию данного проекта и составление брошюры:

- Werner Kalnins
- Dr. Sylvia von Mackensen

→ За перевод и адаптацию для ЕКГ:

- Anush Smbatya
- Сотрудники ЕКГ: Radoslaw Kaczmarek, Fiona Brennan, Raia Mihaylova, Jo Eerens
- Dr. Татьяна Андреева, Ольга Минюк, Юлия Кривкина

# Библиография

1. Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Inc. Press release, Feb. 18, 2014; <http://www.prnewswire.com/news-releases/bayes-long-acting-recombinant-factor-viii-demonstrated-prophylaxis-with-less-frequent-infusions-in-haemophilia-a-in-phase-iii-trial-2459324562.html>; most recently accessed on 23 February 2017.
2. Berntorp E, Negrier C, Gozzi P, Blaas PM, Lethagen S. Dosing regimens, FVIII levels and estimated haemostatic protection with special focus on rFVIII:Fc. *Haemophilia* 2016; 22 (3): 389-96. Bevan O, Conlan M, Mant T, Lisitschikov T, Kazmi R, Chowdary P, Langer F, Shima M, Fukutake K, Singer J, Grigorian A, Ewerstein B, Wong WY. A phase 1 study of safety and pharmacokinetics (pk) of bax 855, a longer acting pegylated full-length recombinant factor VIII (PEG-rFVIII), in patients (pts) with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2013;19 (Suppl.2):10-82. PO53.
3. Bevan O, Conlan M, Mant T, Lisitschikov T, Kazmi R, Chowdary P, Langer F, Shima M, Fukutake K, Singer J, Grigorian A, Ewerstein B, Wong WY. A phase 1 study of safety and pharmacokinetics (pk) of bax 855, a longer acting pegylated full-length recombinant factor VIII (PEG-rFVIII), in patients (pts) with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2013;19 (Suppl.2):10-82. PO53.
4. Brackmann HH, Gormsen J. Massive factor-VIII infusion in haemophiliac with factor-VIII inhibitor, high responder. *Lancet*. 1977;2[8044]:933.
5. Coyle TE, Reding MT, Lin JC, Michaels EA, Shah A, Powel J. Phase 1 study of BAY 94-9027, a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII with an extended half-life, in subjects with haemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2014;12:488-496.
6. DeFrees S, Wang ZE, Xing R, Scott AE, Wang J, Zopf D, Gouty DL, Sjoberg EH, Pammeerselvam K, Brinkman-Van der Linden EC, Bayer RJ, Tarp MA, Clausen H. GlycoPEGylation of recombinant therapeutic proteins produced in *Escherichia coli*. *Glycobiology* 2006;16(9):833-43.
7. Diao L, Li S, Ludden T, Gobburu J, Nestorov I, Jiang H. Population pharmacokinetic modelling of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in patients with haemophilia B. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(5):467-77.
8. Dumont JA, Low SC, Peters RT, Bitoni AJ. Monomeric Fc Fusion Molecules. In: Zheng An (ed.). *Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench To Clinic*: John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey; 2009: 775-95.
9. Fogarty PF. Biological rationale for new drugs in the bleeding disorders pipeline. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:397-404.
10. Horling FM, Schwele S, Lubich C, Ahmad RU, Weiller M, Spatzzenegger M, Schwarz HP, Reipert BM. Preclinical Immunogenicity Assessment of Baxter's Longer-Acting FVIII Candidate BAX 855 Using Novel Preclinical Models. *Blood* 2011;118(21):3323.
11. Jeavar S, Kunzel M, Porskari VG. PEGylation of therapeutic proteins. *Biotechnol J*. 2010;5(1):113-28.
12. Kitazawa T, Igawa T, Sampai Z, Muto A, Koijima T, Soeda T, Yoshihashi K, Okuyama-Nishida Y, Saito H, Tsunoda H, Suzuki T, Adachi H, Miyazaki T, Ishii S, Kamata-Sakurai M, Iida T, Harada A, Esaki K, Funaki M, Moriyama C, Tanaka E, Kikuchi Y, Wakabayashi T, Wada M, Goto M, Toyoda T, Ueyama A, Suzuki S, Hayata K, Tachibana T, Kawabe Y, Shima M, Yoshikawa A, Hattori K. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a haemophilia A model. *Nat Med*. 2012;18(10):1570-4.
13. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, Engl W, Dyck-Jones J, Fuerlinger M, Patroni L, Ewerstein B, Abbuehl B. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe haemophilia A. *Blood* 2015;126(9):1078-85.
14. Lacret-Demaze S, Navarrete AM, André S, Bayry J, Kaveri SV, Dasgupta S. Dynamics of factor VIII interactions determine its immunologic fate in haemophilia A. *Blood* 2008;112(2):240-9.
15. Ullrich D. Improvements in factor concentrates. *Curr Opin Hematol*. 2010;17(5):393-397.
16. Liu T, Chhabra ES, Kulman J, Patarroyo-White S, Drager O, Johnson B, Pierce G, Schellenberger V, Peters R and Lang HJ. Prolonged efficacy in haemophilia A mouse bleeding model of a recombinant FVIII-XTEN/D'OH heterodimer with four-fold extended half-life in circulation. *Haemophilia* 2014; 20 (Suppl. 3), 1-186. [Abstract].

17. Mahlangu J, Lepatan LM, Boggio L, Kamroth R, Djambas Khayat C, Fischer K, Iosava G, Benson-Kennedy D, Umsakun T, Veldman A, Ledger KST, Pabinger I on behalf of the AFFINITY investigators. *Haemophilia* 2016; 22 Suppl. 2, i3-i11, P063.
18. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, Hanabusa H, Gupta N, Kulkarni R, Fogarty P, Perry D, Shapiro A, Pasi KJ, Apté S, Nestorov I, Jiang H, Li S, Neelakantan S, Cristiano JM, Goyal J, Sommer JM, Dumont JA, Dodd N, Nugent K, Vigliani G, Luk A, Brennan A, Pierce GF; A-LONG Investigators. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe haemophilia A. *Blood* 2014;123(3):317-25.
19. Manco-Johnson MJ, Alshire TC, Shapiro AD, Ruska B, Hacker MR, Kilcoyne R, Ingram JD, Manco-Johnson MJ, Funk S, Jacobson I, Valentino LA, Houts WK, Buchanan GR, DiMichele D, Recht M, Brown D, Leissinger C, Bleak S, Cohen A, Mathew P, Matsunaga A, Medeiros D, Nugent D, Thomas GA, Thompson AA, McRedmond K, Soucie JM, Austin H, Evatt BL. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe haemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357(6):535-544.
20. Mathew P, Matsunaga A, Medeiros D, Nugent D, Thomas GA, Thompson AA, McRedmond K, Soucie JM, Austin H, Evatt BL. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe haemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357(6):535-544, 19.
21. Mei B, Pan C, Jiang H, Tjandira H, Strauss J, Chen Y, Liu T, Zhang X, Severs J, Newgren J, Chen J, Gu JM, Subramanyam B, Fournel MA, Pierce GF, Murphy JE. Rational design of a fully active, long-acting PEGylated factor VII for haemophilia A treatment. *Blood*. 2010;116(2):270-9.
22. Metzner HJ, Weimer T, Kronthaler U, Lang W, Schulte S. Genetic fusion to albumin improves the pharmacokinetic properties of factor IX. *Thromb Haemost*. 2009;102(4):634-644.
23. Monahan P, Walsh CE, Powell JS, Konkle BA, Josephson NC, Escobar M, McPhee SJ, Litchev B, Cecere M, Ewerstein BM, Rottensteiner H, Rosa MDI, Raupert BM, Samulski RJ, Orloff J and Scheiflinger F. Update on a phase 1/2 open-label trial of BAX335, an adeno-associated virus 8 (AAV8) vector-based gene therapy program for haemophilia B. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2015; 13 (Suppl. 2):1-997, LB010.
24. Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, Kitazawa T, Soeda T, Igawa T, Okuyama-Nishida Y, Moriyama C, Wakabayashi F, Tanaka E, Muto A, Kojima T, Kitazawa T, Yoshihashi K, Harada A, Funaki M, Haraya K, Tachibana T, Suzuki S, Esaki K, Nabuchi Y, Hattori K. Identification and multidimensional optimization of an asymmetric bispecific IgG antibody mimicking the function of factor VIII cofactor activity. *PLoS One*. 2013;8(2):e57479.
25. Naldini L. Gene therapy returns to centre stage. *Nature* 2015;526(7573):351-60.
26. Negrier C, Knabe K, Tieje A, Giangrande P, Mess J. Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with haemophilia B. *Blood*. 2011;118(10):2695-2701.
27. Nestorović, Neelakantan S, Ludden TM, Li S, Jiang H, Rogge M. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Clinical Pharmacology in Drug Development* 2015; Volume 4, Issue 3: 163-174.
28. Østergaard H, Bjelke JR, Hansen L, Petersen LC, Pedersen AA, Elm T, Møller F, Hermit MB, Holm PK, Krogh TN, Petersen JM, Erban M, Sørensen BB, Andersen MD, Agersø H, Ahmadian H, Balling KW, Christensen ML, Knobe K, Nichols TC, Bjørn SE, Tranholm M. Prolonged half-life and preserved enzymatic properties of factor IX selectively PEGylated on native N-glycans in the activation peptide. *Blood* 2011;118(8):2333-2341.
29. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for haemophilia : achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood* 2015;125(13):2038-44.
30. Pasi J, Wong W, Rangarajan S, Wilde J, Perry D, Madan B, Pierce G, Rouy D. Interim results of an open-label, phase 1/2 study of BMN 270, an AAV5-FVII gene transfer in severe haemophilia A. *Haemophilia* 2016; 22 (Suppl. 4): i51-i52. Late-breaking Abstract.
31. Peters RT, Low SC, Kamphaus GD, Dumont JA, Amari JV, Lu Q, Zarbis-Papaloisits G, Reidy TJ, Merrick EP, Nichols TC, Bitonti AJ. Prolonged activity of factor IX as a monomeric Fc fusion protein. *Blood*. 2010;115(10):2057-64.
32. Peyvandi F, Garagiola I, Seregni S. Future of clotting factor replacement therapy. *J Thromb Haemost*. 2013;11 Suppl 1:S4-S8.
33. Pipe SW. Functional roles of the factor VIII B domain. *Haemophilia* 2009;15(6):1187-95.
34. Podust VN, Balan S, Sim BC, Coyle MP, Ernst U, Peters RT, Schellenberger V. Extension of in vivo half-life of biologically active molecules by XTEN protein polymers. *J Control Release* 2015; 2015:3659(15):30205-4.
35. Powell JS, Josephson NC, Quion D, Ragni MV, Cheng G, Li E, Jiang H, Li L, Dumont JA, Goyal J, Zhang X, Sommer J, McCue J, Barbetti M, Luk A, Pierce GF. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in haemophilia A patients. *Blood* 2012; 119(13):3031-3037.
36. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozello MC, Valentino LA, Mahlangu JN, Josephson NC, Perry D, Manco-Johnson MJ, Apté S, Baker BJ, Chan GC, Novitsky N, Wong RS, Krassova S, Allen G, Jiang H, Innes A, Li S, Cristiano JM, Goyal J, Sommer JM, Dumont JA, Nugent K, Vigliani G, Brennan A, Luk A, Pierce GF; B-LONG Investigators. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in haemophilia B. *N Engl J Med*. 2013;369(24):2313-2323. Supplementary material, table S2, p.12.
37. Robinson R. RNA Therapeutics: How Likely, How Soon? *PLoS Biology* 2004; Vol. 2(1):E28.
38. Rottensteiner H, Turecek PL, Pendu R, Meljer AB, Lenting P, Mertens K, Muchitsch EM, Ehrlich H, Schwarz HP. PEGylation or Polyisobutylene Reduces FVIII Binding to LRP Resulting in Prolonged Half-Life in Murine Models. *Blood* 2007; 110(11): 3150.
39. Sampei Z, Igawa T, Soeda T, Okuyama-Nishida Y, Moriyama C, Wakabayashi F, Tanaka E, Muto A, Kojima T, Kitazawa T, Yoshihashi K, Harada A, Funaki M, Haraya K, Tachibana T, Suzuki S, Esaki K, Nabuchi Y, Hattori K. Identification and multidimensional optimization of an asymmetric bispecific IgG antibody mimicking the function of factor VIII cofactor activity. *PLoS One*. 2013;8(2):e57479.
40. Sampei Z, Igawa T, Soeda T, Funaki M, Yoshihashi K, Kitazawa T, Muto A, Kojima T, Nakamura S, Hattori K. Non-antigen-contacting region of an asymmetric bispecific antibody to factor IXa/X significantly affects factor VIII-mimetic activity. *MAbs*. 2015;7(1):120-8.
41. Santagostino E, Negrier C, Klamroth R, Tieje A, Pabinger-Fasching I, Voigt C, Jacobs I, Morfini M. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking clotting factor IX with albumin (rIX-FP) in haemophilia B patients. *Blood* 2012; 120(12):2405-2411.
42. Schellenberger V, Wang CW, Geethling NC, Spink BJ, Campbell A, To W, Scholle MD, Yin Y, Yao Y, Bogin O, Cleland J, Silverman J, Stemmer WP. A recombinant polypeptide extends the in vivo half-life of peptides and proteins in a tunable manner. *Nat Biotechnol*. 2009;27(12):1186-90.
43. Schmidbauer S, Witzel R, Robbel L, Sebastian P, Grammel N, Metzner HJ, Schulte S. Physicochemical characterisation of rVIII-SingleChain, a novel recombinant single-chain factor VIII. *Thrombosis Research* 2015;136(2):388-395.
44. Schulte S. Pioneering designs for recombinant clotting factors. *Thromb Res*. 2011;128 Suppl 1:S9-512.
45. Schulte S. Innovative clotting factors: albumin fusion technology and recombinant single-chain factor VIII. *Thromb Res*. 2013;131 Suppl 2:S2-6.
46. Sehgal A, Barros S, Ianciu L, Cooley B, Qin J, Radic T, Hettinger J, Canoto M, Jiang Y, Brodsky J, Prabhala H, Zhang X, Attarwala H, Hubabarati R, Foster D, Milstein S, Charisse K, Kuchimanchi S, Maier MA, Neches L, Kandasamy P, Kel'in AV, Nair JK, Rajeev KG, Manoharan M, Meyers R, Sorensen B, Simon Ali, Dargaud Y, Negrier C, Carrive RM, Akinc A. An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the clotting system and promote hemostasis in haemophilia . *Nat Med*. 2015;21(5):492-7.

47. Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R, Oldenburg J, Srivastava A, Quon DV, Pasi KJ, Hanabusa H, Pabinger I, Mahlangu J, Fogarty P, Ullcrap D, Kulke S, Potts J, Neelakantan S, Nestorov I, Li S, Dumont JA, Jiang H, Brennan A, Pierce GF. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1788-800.
48. Shapiro A, Ragni MV, Valerino LA, Key NS, Josephson NC, Powell JS, Cheng G, Thompson AR, Goyal J, Tubridy KL, Peters RT, Dumont JA, Ewart D, Li L, Hallén B, Gozzi P, Bittar AJ, Jiang H, Luk A, Pierce GF. Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in haemophilia B patients. *Blood*. 2012;119(3):666-72.
49. Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, Fukazawa N, Yoneyama K, Yoshida H, Takahashi H and Nogami K. Long-term safety and prophylactic efficacy of once weekly subcutaneous administration of ACE910, in Japanese haemophilia A patients with and without FVIII inhibitors: interim results of the extension study of a phase 1 study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2015; 13 (Suppl. 2):1-997. ASD17.
50. Thompson AR. Structure and function of the factor VIII gene and protein. *Semin Thromb Hemost*. 2003 Feb;29(1):11-22.
51. Tiecke A, Brand B, Fischer R, et al. Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: first-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with haemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2013; 11:670-678.
52. Veronese FM, Pasut G. PEGylation, successful approach to drug delivery. *Drug Discov Today*. 2005;10(21):1451-8.
53. WFH Timeline. [http://www1.wfh.org/J/1/1\\_1\\_3\\_Link1\\_Timeline.htm](http://www1.wfh.org/J/1/1_1_3_Link1_Timeline.htm) last accessed on February 23, 2017.
54. Zhang T, She Z, Huang Z, Li J, Luo X, Deng Y. Application of sialic acid/polysialic acid in the drug delivery systems. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2014;9:75-81.

# Словарь терминов

<b>Альбумины</b>	водорастворимые белки, синтезируются в печени, составляют около 52-62% от всех белков в плазме крови
<b>Антитело ACE910</b>	ACE910 (или эмицизумаб) - биспецифичное антитело; имитирующее функцию FVIII
<b>Антитромбин (AT)</b>	(AT или антигемофильский фактор III) белок, угнетает свертывание; защита от излишнего свертывания.
<b>Биспецифичный</b>	напр., биспецифичные антитела специфично распознают и связывают два разных антигена (обычное антитело - моноспецифично).
<b>С (гепатит)</b>	одна из форм воспаления печени (есть еще А, В, Д, Е), вызываемого вирусами
<b>Хромосомы</b>	высокоорганизованная геномная ДНК
<b>Димер</b>	молекула или молекулярное соединение из двух идентичных элементов (каждый из которых по отдельности является мономером)
<b>ДНК</b>	Дезоксирибонуклеиновая кислота - главный носитель генной информации (ген) в клетке
<b>дцРНК</b>	двухцепочечная РНК
<b>Эписомальный</b>	Эпизомы – это экстрагеномные элементы ДНК, которые могут вводиться в клетку (как при генной терапии), остаются там и кодируют белки
<b>Fc (белки слияния)</b>	белок слияния (или гибридный белок) формируется благодаря совместной экспрессии двух генов или генных сегментов, лежащих рядом на одном участке генома. Удаление стоп-кодона позади первого гена позволяет считывать оба гена как один, давая возможность синтезировать два несвязанных белка как единый белок.

<b>Fc область</b>	фрагмент Fc является сохраненной частью антитела в отличие от Fab-участков, связывающихся с антигеном	<b>миметический мРНК</b>	основан на принципе имитации матричной РНК
<b>FcRn</b>	неонатальный рецептор (белок клеточной поверхности); распознает фрагмент Fc в иммуноглобулине G и в альбумине и возвращает их в кровообращение. Такой механизм используют в пролонгированных факторах, сращивая их с фрагментом Fc или альбумином	<b>N-ацетилгалактозамин</b>	вид сахара и составляющий компонент углеводных частей гликолипидов и гликобелков
<b>Факторы свертывания</b>	ферменты или кофакторы (в основном, белки), которые формируют комплексы в присутствии ионов кальция, способствуя свертыванию крови	<b>N-гликаны</b>	сложные углеводные цепи, прикрепленные в белке к определенному аминокислотному боковому ответвлению цепи (аспарагину)
<b>Гликаны</b>	или «полисахариды» - углеводы, в составе которых много (не менее 10) моносахаридов (одиночных сахаров) соединены гликозидными связями	<b>O-гликаны</b>	сложные углеводные цепи, прикрепленные в белке к определенному аминокислотному боковому ответвлению цепи (серину или треонину)
<b>Гемофилия</b>	наследственная пожизненная коагулопатия из-за недостаточности функционирования фактора VIII (гем. A) или фактора IX (гем. B)	<b>Пастеризация</b>	продолжительное нагревание препаратов на основе плазмы (например, 10 часов при 60°C) для инактивации вирусов, разрушающихся при термообработке полизиленгликоль
<b>IgG1</b>	подкласс иммуноглобулинов IgG	<b>ПЭГ</b>	при ПЕГилировании биофармацевтические активные вещества или диагностические агенты химически сочетаются (конъюгируются) с полизиленгликolem (ПЭГ). Цепочечные структуры прикрепляются к активному веществу или диагностическому агенту, почти полностью покрывая его и защищая от преждевременного разрушения антителами и эндогенными ферментами, например, протеазами
<b>Иммуноглобулины</b>	являются собственными белками; защищают организм от инфекций	<b>ПЕГилирование</b>	Биопрепараты, изготавливаемые из цельной человеческой крови
<b>Иммуноглобулин G</b>	антитела делятся на разные классы, один из которых - «иммуноглобулин G»	<b>Плазменные препараты</b>	
<b>Ковалентная связь</b>	сильная химическая связь между двумя молекулами	<b>Полиэтиленгликоль</b>	жидкий или твёрдый, химически инертный, водорастворимый, нетоксичный полимер
<b>Криопреципитат</b>	осадок от замораживания и размораживания плазмы крови, который можно отделить от остальной плазмы в центрифуге. Важные для свёртывания крови белки (фактор VIII, фактор фон Виллебранда и фибриноген) накапливаются в криопреципитате.	<b>Полисиаловая кислота</b>	«Кислый сахар» - компонент гликокаликса, отвечающий за отрицательный заряд во всех животных клетках

<b>Рециркуляция</b>	Здесь означает перенаправление белков слияния с Fc или альбуминами в кровоток, после усвоения тканями	<b>миРНК</b>	малая интерферирующая РНК (миРНК) - короткое одно- или двухцепочечное соединение молекул рибонуклеиновой кислоты из 20-25 нуклеотидов. Не кодирует белки, но связывается с комплементарными одноцепочечными РНК-молекулами, подавляя их нормальную функцию
<b>Рекомбинантный</b>	производёный по технологии рекомбинантной ДНК. Напр., рекомбинантный концентрат фактора VIII, производится клеточными линиями хомяка или человека в питательной среде и проходит сложную очистку		
<b>Почечное очищение</b>	вывод организма через почки	<b>Замещение</b>	восполнение / введение концентратов фактора
<b>Рибосома</b>	Часть клеточного механизма по синтезу белков. Клетка производит белки из аминокислот по базовой нуклеотидной последовательности, указанной в ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоте), где содержится информация о последовательности аминокислот в белках.	<b>Подкожный ИПТФ</b>	Вкалываемый под кожу Ингибитор пути тканевого фактора – одноцепочечный полипептид. Способен (обратимо) ингибировать фактор Xa. При ингибиранном Xa, комплекс «Ха-ИПТФ» также может ингибировать комплекс «Тканевый Фактор/VIIa»
<b>ИРКС</b>	индуцируемый РНК комплекс сайленсинга (РНК + белки). Выработка определенных белков выключается (nockут гена) или снижается (nockдаун гена), т.к. данный комплекс ухудшает мРНК-кодирование выбранных белков или затрудняет их транскрипцию в белок	<b>Тромбин</b>	Тромбин - он же фактор IIa – самый важный фермент для свертывания крови; расщепляет фибриноген до фибрина
<b>РНК</b>	Рибонуклеиновая кислота. Сложная молекула, основная функция которой состоит в преобразовании генетической информации в белки.	<b>Вирусы</b>	инфекционные частицы; распространяются как вирионы вне клеток (внеклеточно) через передачу, но размножаться могут только как вирусы внутри подходящей клетки-хозяина (внутриклеточно)
<b>РНКи</b>	РНК-интерференция (РНКи или РНК-сайленсинг) – важный естественный механизм подавления гена в клетках живых организмов с клеточным ядром (эукариотах)	<b>XTEN</b>	это полипептид, который может перерабатываться организмом. Связав XTEN с белком, например, с факторами свертывания, можно продлить период их полуыведения

## Информация об издании

По всем вопросам просим связываться с офисом своей пациентской организации.

### Издатель

**Немецкое общество гемофилии  
(German Haemophilia Society  
(GHS))**

Neumann-Reichardt-Str. 34 D-22041

Hamburg (г. Гамбург)

Tel.: +49 - (0)40 - 672 29 70

Fax: +49 - (0)40 - 672 49 44

E-Mail: dhg@dhg.de

**Австрийское общество гемофилии  
Austrian Haemophilia Society (AHS)**

Mariahilfer Gürtel 4 A-1060 Wien (г. Вена)

Tel.: +43(1)59 537-33

Fax: +43(1)59 537-33 67

E-Mail: vorstand@bluter.at

**Swiss Haemophilia Society (SHS)  
Общество гемофилии Швейцарии**

Mühlibachstrasse 5 CH-9450

Altstätten (Альтштеттен)

Tel.: +44 - 977 28 68

Fax: +44 - 977 28 69

E-Mail: administration@shg.ch

**European Haemophilia Consortium  
Европейский консорциум гемофилии**

Rue de l'Industrie 10

1000 Brussels

Belgium (г. Брюссель, Бельгия)

office@ehc.eu

### Редактирование:

Werner Kalnins

Dr. Sylvia von Mackensen

### Иллюстрация на обложке:

Fotolia/@jpngon

### Графика и вёрстка

«Integrated design

Advertising agency»

Münchner Str. 2

83626 Valley

тел.: +49 - (0)8024 - 470 28 80

info@angererdesign.de

### Распространение

Экземпляры данной брошюры на немецком языке (язык оригинала) можно получить, связавшись с офисами GHS, AHS или SHS.

Перевод выполнен ЕКГ

### При поддержке компании

Swedish Orphan Biovitrum (SOBI) GmbH, Германия



EUROPEAN HAEMOPHILIA SOCIETY



Deutsche  
Hämophiliegesellschaft  
DEUTSCHE HÄMOPHILIEGESELLSCHAFT



ÖSTERREICHISCHE  
HÄMOPHILIE GESELLSCHAFT



SCHWEIZERISCHE HÄMOPHILIE GESELLSCHAFT  
SOCIETE SUISSE D'HÉMOPHILIE  
SOCIETÀ SVIZZERA DI HEMOFILIA