

ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРОБИ ГОШЕ

МИ ПОРУЧ З ВАМИ

ЕЛЕЛІСО (таліглюцераза альфа) – перша схвалена у США ферментозамісна терапія на основі рослинних клітин, яка доступна зараз Вам і Вашим пацієнтам

 **елелісо**
таліглюцераза альфа





Довготривалі ефективність і безпечність таліглуцерази альфа у дітей із хворобою Гоше

Хвороба Гоше (ХГ) – лізосомна хвороба накопичення, що розвивається внаслідок мутацій гена GBA1, який кодує синтез кислоти β-глюкозидази (глюкозидцереброзидази). Недостатня активність цього ферменту призводить до накопичення глюкоцереброзиду (сфінголіпиду) в лізосомах різних клітин і тканин з подальшим розвитком вісцеральних, кісткових і неврологічних симптомів. Хвороба отримала назву за прізвищем французького лікаря Філіпа Гоше, який уперше описав її 1882 року в пацієнта зі спленомегалією без лейкозу.

Поширеність ХГ у загальній популяції становить від 1 на 40 000 до 1 на 60 000 народжень, проте може досягати 1 на 800 народжень в євреїв ашкеназі.

ХГ має три основні клінічні типи. Найбільш поширеною (90% пацієнтів у США та Європі) є ХГ I типу, яка проявляється гепатоспленомегалією, анемією, тромбоцитопенією, ураженням кісток і кісткового мозку за відсутності первинного ураження центральної нервової системи (таке ураження властиве ХГ II і III типу). У пацієнтів, у яких ХГ I типу діагностовано в ранньому дитинстві, захворювання має тенденцію до тяжкого перебігу та швидшого прогресування. За даними дослідження Weinberg і співавт. (2008), які проаналізували дані 2876 пацієнтів із ХГ I типу (загалом 13 509 пацієнто-років спостереження), очікувана тривалість життя таких хворих у середньому на 9 років менша порівняно із загальною популяцією.

Слід зазначити, що 90% пацієнтів отримували замісну ферментну терапію (ЗФТ). ЗФТ із періодичними інфузіями рекомбінантної кислоти β-глюкозидази ефективно зменшує вісцеральні прояви ХГ і є першою лінією лікування пацієнтів з ХГ I і III типу.

До рідкісних, або орфанних, належать хвороби, які уражають малу кількість людей. Більшість таких захворювань є спадковими і наявні протягом усього життя людини. Багато рідкісних хвороб маніфестують у ранньому віці, і близько 30% дітей із ними помирають до свого 5-річчя. Найбільш рідкісним генетичним захворюванням (на сьогоднішній день діагностоване лише в 1 пацієнта) є дефіцит рибозо-5-фосфатізомерази. Якогось порогового критерію «рідкості» не існує, оскільки та сама хвороба може вважатися рідкісною в одній частині світу (або в окремії популяції) і зустрічатись досить часто в іншій.

Перші спроби лікувати пацієнтів із ХГ внутрішньовенним введенням ферментних препаратів виявилися невдалими: не забезпечували достатнього терапевтичного ефекту через те, що екзогенний немодифікований людський фермент, отриманий із плаценти, не досягав своїх внутрішньоклітинних мішеней. До того ж можливості вироблення такого ферменту у достатніх кількостях були дуже обмеженими. Виробництво сучасних препаратів для ЗФТ стало можливим завдяки здатності продукувати

людський фермент у великій кількості за допомогою рекомбінантних методів і відкриттю макрофагальних манозних рецепторів (MMR).

Сьогодні в лікуванні ХГ I і III типу використовують три препарати рекомбінантної кислоти β-глюкозидази. Іміглуцераза та велаглуцераза альфа виробляються лініями клітин ссавців (яєчників китайського хом'яка та фібросаркоми людини відповідно). Для виготовлення таліглуцерази альфа (Елелісо®, Protalix/Pfizer) використовують клітини генетично модифікованої моркви. Ця інноваційна технологія має низку переваг порівняно із застосуванням клітин ссавців, таких як повна ізолюваність і стерильність системи виробництва, відсутність ризику контамінації людськими патогенами, кращі можливості післятрансляційної модифікації та нижча вартість виробництва. Ефективність і безпечність таліглуцерази альфа вивчали у низці клінічних досліджень III і IV фази.

Парадокс рідкісних хвороб полягає в тому, що кожне захворювання хоча і зустрічається рідко, та в сукупності всі пацієнти з рідкісними хворобами становлять величезну популяцію. Наприклад, у країнах Євросоюзу сьогодні зареєстровано близько 30 млн таких пацієнтів, в усьому світі – близько 300 млн. Загалом на сьогоднішній день відомо близько 7 тис. рідкісних захворювань (вроджених, гематологічних, онкологічних, аутоімунних тощо), які виявляють у 6-8% населення планети.

Таблиця 1. Клініко-демографічні характеристики пацієнтів у дослідженні PB-06-002			
Показник	Раніше не ліковані пацієнти, які отримували таліглуцеразу альфа у дозі 30 мг/кг (n=5)	Раніше не ліковані пацієнти, які отримували таліглуцеразу альфа у дозі 60 мг/кг (n=5)	Пацієнти, яких перевели з лікування іміглуцеразою на таліглуцеразу альфа (n=5)
Вік, років	8,6±3,8	6,6±3,1	13,0±4,1
Стать, чол./жін.	3/2	4/1	3/2
Середня доза таліглуцерази альфа, од./кг	39,1г	72,4	43,0
Середня тривалість лікування, міс	24,0	22,7	20,5

Таблиця 2. Параметри хвороби			
Показник	Раніше не ліковані пацієнти, які отримували таліглуцеразу альфа у дозі 30 мг/кг	Раніше не ліковані пацієнти, які отримували таліглуцеразу альфа у дозі 60 мг/кг	Пацієнти, яких перевели з лікування іміглуцеразою на таліглуцеразу альфа
Об'єм селезінки, MN*			
До лікування	23,0±5,7	29,4±10,8	4,1±1,2
Після лікування	9,0±2,3	6,6±1,3	1,7±0,1
Об'єм печінки, MN			
До лікування	1,9±0,2	2,2±0,2	1,3±0,1
Після лікування	1,3±0,1	1,5±0,0	0,9±1,0
Гемоглобін, г/л			
До лікування	112±8	106±6	135±2
Після лікування	132±5	127±7	145±6
Тромбоцити, ×10⁹/л			
До лікування	182±27	100±19	165±17
Після лікування	220±29	244±19	210±10
Активність хітотріозидази, нмоль/мл×год⁻¹			
До лікування	30 783±7948	34 968±10 464	10 432±6221
Після лікування	7 641±2938	5 204±2567	3 71±193
Концентрація CCL18, нг/мл			
До лікування	1320±437	1310±361	384±182
Після лікування	369±137	290±109	38±8

* MN (multiples of normal) – множник нормальних значень, де нормальний об'єм селезінки становить 2 мл/кг маси тіла і нормальний об'єм печінки – 25 мл/кг маси тіла.

У дослідженні PB-06-006 вивчали довготривалі ефективність і безпечність таліглуцерази альфа в пацієнтів із ХГ віком від 2 до 18 років, які завершили участь у дослідженнях PB-06-005 або PB-06-002.

PB-06-005 було подвійним сліпим дослідженням, у якому раніше не лікованих пацієнтів з ХГ рандомізували для лікування таліглуцеразою альфа в дозі 30 або 60 од./кг упродовж 12 міс. PB-06-002 було відкритим дослідженням за участі дітей і дорослих зі стабільним перебігом ХГ, які протягом ≥2 років отримували стабільну підтримувальну дозу іміглуцерази; цих хворих переводили на лікування таліглуцеразою альфа і спостерігали впродовж 9 міс.

У дослідженні PB-06-006 пацієнти продовжували отримувати інфузії таліглуцерази альфа 1 раз на 2 тижні у тій самій дозі протягом додаткових 24 міс. Отже, загальна тривалість терапії для пацієнтів з досліджень PB-06-005 (n=10) і PB-06-002 (n=5) становила 36 і 33 міс відповідно (табл. 1). Два пацієнти мали ХГ III типу, інші 13 – ХГ I типу.

Зміна параметрів ефективності лікування порівняно з початковими показниками представлена в таблиці 2. У раніше не лікованих пацієнтів об'єм селезінки значно зменшився після 36 міс терапії: в середньому з 23,9 до 9,0 і з 29,4 до 6,6 MN у хворих, які отримували таліглуцеразу альфа у дозі 30 і 60 од./кг відповідно. У пацієнтів, які були переведені на лікування таліглуцеразою альфа, цей показник покращувався або залишався стабільним упродовж 33 міс лікування. Подібна позитивна динаміка спостерігалась і щодо об'єму печінки. Лікування таліглуцеразою альфа в обох дозах також значно покращувало рівні гемоглобіну і тромбоцитів. У жодного з 7 пацієнтів, у яких на момент включення зафіксовано анемію, наприкінці періоду спостереження цей симптом не спостерігали. У хворих, що були переведені на терапію таліглуцеразою альфа з іміглуцерази, концентрації гемоглобіну та тромбоцитів залишалися стабільними або покращувались.

Концентрація ліганду 18 хемокіну (C-C-мотиву; CCL18) і активність хітотріозидази значно покращувалися у раніше не лікованих пацієнтів, причому найбільш значні зміни відбувалися після 12 міс терапії таліглуцеразою альфа. У хворих, які отримували

Продовження на стор. 4.

таліглюцеразу альфа замість іміглюцерази, ці сурогатні маркери ефективності лікування ХГ також покращувалися.

Орфанні препарати — лікарські засоби, призначені для діагностики, профілактики чи лікування рідкісних захворювань або станів, що становлять серйозну загрозу для здоров'я або життя пацієнта. Препарати називаються орфаними, або «сирітськими», тому що в умовах ринкової економіки фармацевтична промисловість не зацікавлена в розробленні та продажу ліків, призначених для невеликої кількості хворих. Це пояснюється тим, що очікувані надходження від продажу таких лікарських засобів не покривають надзвичайно високих витрат фармацевтичних компаній, пов'язаних із їх виведенням на ринок. Саме тому уряди й організації, що об'єднують пацієнтів із рідкісними захворюваннями (такі як National Gaucher Foundation), шукають можливості для економічного стимулювання фармацевтичних компаній, які займаються розробленням і виробництвом лікарських засобів для лікування рідкісних захворювань.

В усіх пацієнтів, включених у дослідження, протягом періоду спостереження реєстрували нормальну динаміку росту і кісткового віку.

Якість життя визначали у 9 раніше не лікованих пацієнтів за допомогою опитувальника CHQ-PF28. Наприкінці періоду спостереження загальний стан

Довготривалі ефективність і безпечність таліглюцерази альфа у дітей із хворобою Гоше

Продовження. Початок на стор. 3.

здоров'я дитини як «дуже добрий» оцінили 7 з 9 батьків (до початку лікування — лише 1 з 9).

Лікування таліглюцеразою альфа добре переносилось. Всі небажані реакції були легкими або помірними. Найчастіше (≥ 3 з 15 пацієнтів) спостерігали кашель ($n=4$), головний біль ($n=4$), інфекцію верхніх дихальних шляхів ($n=4$), біль у животі ($n=3$), лихоманку Денге ($n=3$), діарею ($n=3$), лімфатичний набряк ($n=3$), назофарингіт ($n=3$) і біль у кінцівках ($n=3$). Лише 1 небажана реакція (незначний біль у місці ін'єкції) була розцінена як потенційно пов'язана з досліджуванним препаратом. У жодного пацієнта не було потреби змінювати дозу або відмінити препарат через побічні реакції.

Під час дослідження RB-06-005 в 1 пацієнта, який отримував препарат у дозі 30 од./кг, визначено IgG-антитіла проти таліглюцерази альфа. Протягом усього періоду дослідження RB-06-006 хворий залишався позитивним за цими антитілами; незважаючи на це, після 36 міс лікування таліглюцеразою альфа в нього виявлено значне покращення об'єму печінки й селезінки, рівнів гемоглобіну й тромбоцитів, активності хітотріозидаз і концентрації CCL18. У жодного пацієнта, що були

переведені з іміглюцерази на таліглюцеразу альфа, антитіла проти останньої не визначали.

Отже, дослідження RB-06-006 засвідчило, що у дітей з ХГ лікування таліглюцеразою альфа в дозі 30 або 60 од./кг протягом 36 міс забезпечувало прогресивне покращення вісцеральних і гематологічних параметрів, а також біомаркерів хвороби. У дітей, переведених на лікування таліглюцеразою альфа з іміглюцерази, впродовж 33 міс визначали стабілізацію або покращення цих показників. Зменшення вісцеральних і гематологічних проявів у дітей із ХГ було подібним до такого, що спостерігали в дослідженнях іміглюцерази й велаглюцерази альфа за участі дітей і дорослих із ХГ. Терапія таліглюцеразою альфа добре переносилася, будь-яких нових сигналів щодо безпечності препарату не реєстрували.

Докладніше про дослідження RB-06-006:
Zimran A., Duran G., Mehta A. et al. Long-term efficacy and safety results of taliglucerase alfa up to 36 months in adult treatment-naïve patients with Gaucher disease. Am J Hematol. 2016 Jul;91(7):656-60.

Підготував **Олексій Терещенко**

Надруковано за підтримки компанії Файзер.

WUKELE0317004



ЕЛЕЛІСО (таліглюцераза альфа) — порошок ліофілізований для розчину для інфузій, по 200 ОД препарату у флаконі у картонній коробці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. Довготривала замісна ферментна терапія у дорослих з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше 1-го типу. Препарат можна також застосовувати пацієнтам дитячого віку з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше 1-го типу та для лікування гематологічних проявів у пацієнтів дитячого віку з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше 3-го типу. Клінічні дані щодо пацієнтів дитячого віку від 2 до 17 років обмежені. **Протипоказання.** Тяжкі алергічні реакції на таліглюцеразу альфа або інші компоненти препарату в анамнезі. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Не встановлено. **Особливості застосування.** Через можливий розвиток анафілаксії слід бути готовим надати належну медичну допомогу, коли застосовується Елелісо. Клінічні дослідження Елелісо не включали достатньої кількості пацієнтів віком від 65 років, щоб визначити, чи відрізняється їхня відповідь на лікування від відповіді пацієнтів молодшого віку. Елелісо слід застосовувати під час вагітності лише у випадку очевидної необхідності. Жінки з хворобою Гоше 1-го типу мають підвищений ризик викидня, якщо не лікувати та не контролювати симптоми хвороби до зачаття та під час вагітності. Вагітність може загострювати наявні симптоми хвороби Гоше 1-го типу або спричинити її нові прояви. Прояви хвороби Гоше 1-го типу можуть призвести до несприятливих наслідків вагітності, у тому числі гепатоспленомегалії, яка може перешкоджати нормальному росту плода, і тромбоцитопенії, яка може спричинити виникнення кровотечі і крововиливу. Невідомо, чи проникає препарат Елелісо у грудне молоко людини. Через те що багато лікарських засобів проникають у грудне молоко людини, препарат слід з обережністю застосовувати жінкам, які годують груддю. Оскільки під час клінічних досліджень з таліглюцеразою альфа повідомлялося про запаморочення, пацієнтам слід знати про реакцію їхнього організму на препарат Елелісо перед тим, як керувати автотранспортом або іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза для лікування дорослих, які раніше не отримували терапію, і дітей становить 60 ОД/кг маси тіла кожні 2 тижні у вигляді 60-120-хвилинної внутрішньовенної інфузії. Пацієнтам, які раніше отримували лікування іміглюцеразою в стабільному дозуванні, при переході з іміглюцерази на препарат Елелісо рекомендується починати лікування препаратом Елелісо у такій самій дозі. **Інструкції щодо приготування та застосування.** Дивіться повну інструкцію для застосування Елелісо. **Побічні реакції.** У клінічних дослідженнях застосування препарату Елелісо (у вигляді початкової терапії та після переходу з лікування іміглюцеразою) найчастішими ($\geq 5\%$) побічними реакціями були свербіж, гарячі припливи, головний біль, біль у суглобах, біль у кінцівках, біль у животі, блювання, підвищення втоми, біль у спині, запаморочення, нудота та висип. Більш детальну інформацію дивіться у повній інструкції для застосування Елелісо. **Фармакологічні властивості.** Елелісо — це рекомбінантний аналог лізосомальної глюкоцереб্রозиди людини, який каталізує гідроліз глюкоцеребросиду з утворенням глюкози і цераміду, знижуючи кількість накопиченого глюкоцеребросиду. Поглинання препарату в клітинні лізосоми опосередковується зв'язуванням ланцюгів олігосахаридів манози Елелісо зі специфічними рецепторами манози на поверхні клітини, що призводить до інтерналізації та подальшого транспортування до лізосом. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/14379/01/01, затверджено наказом МОЗ України 08.05.2015 № 268.

ДАЙДЖЕСТ

ПЕДІАТРІЯ

Влияние пневмококковой конъюгированной вакцины на частоту госпитализаций по поводу внебольничной пневмонии у детей с сопутствующей патологией

Проблема внебольничной пневмонии (ВП) у детей остается по-прежнему значимой: именно это заболевание является самой распространенной инфекционной причиной госпитализаций и смерти детей в возрастной группе младше 5 лет во всем мире. Внедрение иммунизации детей пневмококковыми конъюгированными вакцинами (ПКВ) в педиатрическую практику в развитых странах мира позволило существенно снизить общую частоту госпитализаций детей по поводу ВП, однако окончательно не выясненным оставался вопрос относительно того, насколько выражены преимущества от проведения вакцинации у детей с сопутствующими соматическими заболеваниями. Этот вопрос был изучен учеными из Швеции, проанализировавшими данные детей в возрасте до 5 лет, которые были госпитализированы в этой стране с клиническим диагнозом ВП и выписаны с кодом J13-J18.9 по МКБ-10 в период с 1 ноября 2005 по 30 апреля 2007 г. (довакцинационный период) и с 1 ноября 2010 по 30 апреля 2012 г. (поствакцинационный период). Сведения о диагнозах при госпитализации и выписке были получены из госпитального регистра; также были проанализированы амбулаторные медицинские карты 50% пациентов. Полученные результаты подтвердили значимое снижение частоты госпитализаций по поводу ВП после внедрения программы иммунизации ПКВ. Было выявлено, что около половины госпитализированных пациентов имели сопутствующую патологию; у них симптоматика ВП была более тяжелой, а срок пребывания в стационаре — более

длительным. Интенсивная терапия потребовалась менее чем 10% госпитализированных пациентов (преимущественно детям с фоновой неврологической патологией). Было подтверждено, что внедрение в педиатрическую практику программы иммунизации ПКВ обеспечило значимые преимущества в плане снижения частоты госпитализаций по поводу ВП в отношении всех детей, включая детей с сопутствующими заболеваниями. Как отмечают авторы исследования, полученные ими результаты подтверждают важность адекватной вакцинации детей с хроническими заболеваниями, которая дает возможность надежно защитить их от инфекций нижних дыхательных путей.

E. Sterky et al., Eur J Pediatr. 2017 Mar; 176 (3): 337-342 (Epub 2017 Jan 9)

Эффективность дексаметазона у детей с параневмоническим плевральным выпотом

Испанские ученые-педиатры изучили влияние терапии дексаметазоном на сроки выздоровления детей с параневмоническим плевральным выпотом. С этой целью они провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование в параллельных группах, в которое включали детей в возрасте от 1 месяца до 14 лет с внебольничной пневмонией и плевральным выпотом. Наряду с терапией антибиотиками эти пациенты получали дексаметазон внутривенно (в дозе 0,25 мг/кг) или плацебо каждые 6 ч в течение 48 ч. Первичной конечной точкой в данном исследовании являлось время, которое потребовалось для разрешения плеврального выпота. Кроме того, исследователи также оценивали частоту

развития осложнений или нежелательных явлений на фоне такой терапии.

В целом в исследование было включено 60 детей (средний возраст — 4,7 года; 58% — девочки); завершили участие в исследовании 57 (95%) пациентов. По сравнению с детьми, получавшими плацебо, пациенты, которым вводили дексаметазон, выздоравливали достоверно быстрее (ОР 1,95; 95% ДИ 1,10-3,45; $p=0,021$). У пациентов, получавших терапию дексаметазоном, медиана времени до выздоровления была на 68 ч (2,8 сут) меньше, чем у пациентов, получавших плацебо (109 ч в сравнении с 177 ч; $p=0,037$). При проведении поискового подгруппового анализа медиана времени до разрешения простого плеврального выпота на фоне терапии дексаметазоном была на 76 ч (3,1 сут) короче, чем у пациентов, получавших плацебо ($p=0,017$). У пациентов с осложненным плевральным выпотом, получавших дексаметазон, медиана времени до выздоровления была на 14 ч (0,5 сут) меньше, чем у пациентов с тем же диагнозом, рандомизированных в группу плацебо ($p=0,66$). За исключением гипергликемии, не было зафиксировано значимых различий в частоте развития осложнений или нежелательных явлений, связанных с приемом исследуемого препарата. Таким образом, по мнению авторов исследования, терапия дексаметазоном является безопасной и эффективной у детей с параневмоническим плевральным выпотом.

A. Tagarro et al., J Pediatr. 2017 Mar 28 (Epub ahead of print)

Підготувала **Елена Терещенко**