

Дослідження впливу таліглуцерази альфа на кістковий мозок у пацієнтів з хворобою Гоше 1 типу

Хвороба Гоше (ХГ) є найпоширенішою лізосомальною хворобою накопичення. Недостатня активність ферменту глюкоцереброзидази призводить до накопичення глюкоцереброзиду в макрофагах [1]. Ці макрофаги, перевантажені накопиченим матеріалом, так звані клітини Гоше, в основному акумулюються в селезінці, печінці та кістковому мозку. ХГ 1 типу є найпоширенішою формою і характеризується відсутністю симптомів з боку центральної нервової системи.

Ураження скелета є важливою причиною інвалідності та зниження якості життя, але його патофізіологія ще недостатньо зрозуміла. Може розвиватися біль у кістках і гострі кісткові кризи (асептичний остеомиєліт, інфаркти та аваскулярний некроз. Зрештою, у деяких пацієнтів можуть виникати важкі прогресуючі деструктивні захворювання кісток, що вимагають заміни суглобів [2, 3]. Слід зазначити, що важкість цитопенії та ступінь органомегалії, інші важливі симптоми ХГ не завжди співвідносяться з тяжкістю захворювання кісток [4, 5]. Цей факт потребує окремої оцінки ураження кісток для оцінки важкості захворювання і ризику ускладнень.

Ферментна замісна терапія (ФЗТ) іміглюцеразою (Cerezum™; Джензайм, МА, США) та велаглуцеразою альфа (Vpriv™; ШайерХДжТ, МА, США) продемонструвала високу ефективність у нормалізації кількості тромбоцитів і гемоглобіну та зменшенні розмірів органів [6]. Крім того, тривалий вплив іміглюцерази, яку вже використовують більше 15 років,

приводить до поліпшення зрілості кісток у дітей та зменшення частоти аваскулярного некрозу та неспецифічного болю в кістках [7, 8]. Однак ФЗТ не може відновити наявні ушкодження кісток, зокрема переломи і колапс суглоба, що виникають внаслідок інфаркту кісток або локального остеолізу. Оскільки ураження кісткового мозку передуює виникненню незворотних кісткових ускладнень, оцінка ефекту лікування повинна складатися з чутливих методів для виявлення інфільтрації кісткового мозку. Використання простих рентгенівських знімків або КТ-сканування має обмежене значення з цього боку. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) вважається методом вибору для оцінки порушень кісткового мозку. За ХГ МРТ може адекватно визначати ранні зміни кісткового мозку до появи якихось клінічних симптомів [9]. Нормальний жовтий кістковий мозок продукує сигнал щодо високої інтенсивності на T1- і T2-зважених зображеннях. Коли адипоцити замінюються клітинами Гоше, інтенсивність сигналу

зменшується на T1- та T2-зважених зображеннях [9, 10]. Після терапії, коли жовтий кістковий мозок повертається, поступово збільшується інтенсивність сигналу на T1- та T2-зважених зображеннях [11]. Цей метод також застосовували для порівняння впливу доз. Дійсно, ураження кісткового мозку методом МРТ усувалися швидше і вираженіше в групі вищих доз [12].

Для кращої кількісної оцінки жирової фракції кісткового мозку (Ff) застосовували кількісну візуалізацію хімічного зсуву (QCSI), і вона виявилася значно нижчою у пацієнтів з ХГ порівняно зі здоровими дорослими та збільшувалася після лікування [11, 13, 14]. Середні показники для популяції здорових дорослих у цих дослідженнях коливаються від 0,29 [13] до 0,37 [15] і залежать від віку. Кісткові ускладнення передусім спостерігаються у пацієнтів з Ff <0,23. Одномірний логістичний регресійний аналіз показав, що для кожного зменшення Ff на 0,1 ризик кісткових ускладнень збільшувався на 85% [16]. Гістологічні дослідження довели, що інфільтрація клітинами Гоше пов'язана зі зменшенням кількості адипоцитів [17] і що ферментна замісна терапія призводить до зменшення числа клітин Гоше і відновлення жирової та нормальної гемопетичної тканини [18].

Хоча спостерігаються варіації, коли неліковані пацієнти з низькою жировою фракцією можуть не мати симптомів протягом багатьох років [19], вважається, що в цілому посилення інвазії клітин Гоше в кістковий мозок створює підвищений ризик аваскулярного некрозу, інфарктів та криз [20]. Отже, оцінка кісткового мозку стала частиною міжнародних рекомендацій [21, 22] і застосовується під час досліджень нових препаратів.

Таліглуцераза альфа (Елелісо, ПроталіксБіотерапьютїкс, Кармель, Ізраїль/Пфайзер Інк., Нью-Йорк, США) – це рекомбінантна β-глюкоцереброзидаза людини, що виробляється за допомогою клітин моркви, яка нещодавно була зареєстрована в Управлінні з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) як нова замісна ферментна терапія для пацієнтів з ХГ. Подвійне сліпе рандомізоване клінічне дослідження фази III в паралельних групах дозування (30 та 60 одиниць/кг кожні два тижні) було завершено. Результати цього 9-місячного клінічного дослідження 20 інфузій (номер NCT: 00376168) продемонстрували статистично значущі поліпшення порівняно з вихідним рівнем показників селезінки та всіх вторинних кінцевих точок ефективності (розмір печінки, рівні гемоглобіну та тромбоцитів) з більш швидкою відповіддю на дозу 60 одиниць/кг [23], Ff, яку вимірювали методом QCSI, була включена в експлораторні параметри в цьому реєстраційному дослідженні оцінки відповіді кісткового мозку у підгрупі пацієнтів з ХГ, що брали участь з боку Ff на терапію таліглуцеразою альфа упродовж періоду

до 36 місяців, а також їхнє відношення до загальних відповідей у цих пацієнтів. Дані Ff порівнюються з результатами у нелікованих пацієнтів з бази даних АМЦ Гоше.

Матеріали і методи Пацієнти, які отримували таліглуцеразу альфа

Вісім із 10 пацієнтів з вищезазначеного реєстраційного дослідження [23], які погодилися на експлораторний аналіз Ff в АМЦ Амстердама, продовжили участь у протоколі довгострокового спостереження. Відбір здійснювався тільки на основі згоди приїзду до Амстердама.

Чотири пацієнти отримували 30 одиниць/кг кожні два тижні (група низької дози) і чотири отримували 60 одиниць/кг кожні два тижні (група високої дози). Вихідні результати Ff та результати через 12, 24 та 36 місяців після початку лікування отримані для всіх 8 пацієнтів. Результати Ff після 9 місяців отримані у 7 з 8 пацієнтів (втрачені для одного пацієнта через технічну помилку).

Неліковані контрольні пацієнти

Дані цих 8 пацієнтів порівнювали з нелікованими контрольними пацієнтами. Для порівняння відповіді Ff через 12 місяців (медіана 12,2, діапазон 8,4-14 місяців) включені результати 15 голландських пацієнтів з ХГ. З цих 15 пацієнтів у 9 отримані результати після 24 місяців спостереження без лікування (медіана 24,1, діапазон 19,1-28,3 місяця), а у 6 пацієнтів отримані результати після 36 місяців спостереження без лікування (медіана 36, діапазон 33,5-41,4).

Жирові фракції кісткового мозку

МРТ виконували на апараті GeneralElectricSignaHorizon до серпня 2009 року і надалі на апараті SiemensAvanto. Сигнал отримували з використанням 2-точкової спин-ехо послідовності Діксона (TE/TR:22/2500), а Ff розраховували за допомогою внутрішнього алгоритму [24].

Зміна сканера не мала системного ефекту [25].

Особливі зусилля були спрямовані на репозиціонування зрізу зображення на зображеннях середньосагітального локалізатора для кожного послідовного вимірювання у одного пацієнта якомога точніше і отримання досліджуваних зон L3, L4 і L5 стандартизованим способом. При отриманні зображень за цим протоколом відтворюваність становить 0,01-0,03 для Ff [15].

Співвідношення із загальною відповіддю

Для вивчення співвідношення між відповіддю в вимірах Ff і загальною відповіддю на лікування таліглуцеразою альфа були застосовані такі параметри:

- рівень гемоглобіну та число тромбоцитів;
- розміри печінки та селезінки за оцінкою МРТ;
- активність хітотріозидази, виміряна з використанням субстрату 4МО-деоксигітотриозидату, за методикою [26] з незначною модифікацією [27].

Дані про активність хітотріозидази були доступними після 24 місяців спостереження.

ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРОБИ ГОШЕ
МИ ПОРУЧ З ВАМИ

ЕЛЕЛІСО (таліглуцераза альфа) – перша схвалена у США ферментозамісна терапія на основі рослинних клітин, яка доступна зараз Вам і Вашим пацієнтам^{1,2}

елелісо таліглуцераза альфа

Pfizer

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

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. Елелісо рекомендований для лікування пацієнтів з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше 1-го типу. **Протипоказання.** Тяжкі алергічні реакції на таліглуцеразу альфа або інші компоненти препарату в анамнезі. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Не встановлено. **Особливості застосування.** Через можливі ризики анафілаксії слід бути готовим надати належну медичну допомогу, коли застосовується Елелісо. Клінічне дослідження Елелісо не включали достатньої кількості пацієнтів віком від 65 років включно, що відноситься до лікування від пацієнтів молодшого віку. Елелісо слід застосовувати під час вагітності лише у випадку очікуваної вигоди. Жінки з хворобою Гоше 1-го типу мають підвищений ризик вагітності, якщо не лікувати та не контролювати симптоми хвороби Гоше 1-го типу або спричинити її інші прояви. **Прояви хвороби Гоше 1-го типу** можуть призвести до несприятливих наслідків вагітності, у тому числі гестаозіонамії, але може порушити нормальний ріст плода, і проміжностей, але може спричинити вагітності кровотечі і кровоточиву Невідомо, чи проявляє препарат Елелісо у статевих клітинах людини. Оскільки багато лікарських засобів застосовують у статевих клітинах людини, препарат слід з обережністю застосовувати жінкам, які готують спудку. Оскільки під час клінічних досліджень з таліглуцеразою альфа повідомлялося про запорочення, пацієнтам слід знати про ризики такого організму на препарат Елелісо перш ніж не керувати автотранспортом або іншими механізмами. **Спосіб застосування та доза.** Рекомендована доза для лікування дорослих, які раніше не отримували терапії, і дітей становить 60 одиниць/кг маси тіла кожні 2 тижні у вигляді 60-120 мл розчину інфузійно-розведеної інфузії. Пацієнтам, які раніше отримували лікування таліглуцеразою і стабільному дозуванні, при переході з імліглюцерази на препарат Елелісо рекомендується починати лікування препаратом Елелісо у тій самій дозі. Інструкції щодо приготування та застосування дивіться нову інструкцію для застосування Елелісо. **Побічні реакції.** У клінічних дослідженнях застосування препарату Елелісо (у вигляді початкової терапії та після переходу з лікування таліглуцеразою) найчастішими (>5%) побічними реакціями були: серцебиття, гарячка, головний біль, біль у суглобах, біль у м'язках, біль у животі, блювання, підвищена втомибельність, біль у спині, запорочення, нудота та блювання. Більше деталей інформації дивіться нову інструкцію для застосування Елелісо. Елелісо – це рекомбінантний аналог лізосомальної глюкоцереброзидази людини, який каталізує гідроліз глюкоцереброзиду у утворення глюкози і сукралозу, зменшуючи кількість накопиченого глюкоцереброзиду. Поліпшення препарату в клітині лізосом спостерігаються як підвищення активності опосередковані Елелісо з специфічними рецепторами мисок на поверхні клітин, що призводить до інтерналізації та подальшого трансформування до лізосом. **Категорія вагітності.** За рішенням.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семинари, конференції, симпозіуми з медичної тематики. Ресурси: посилання МЗЗ України № ІА/14379/01 від 26.02.2013, затверджено наказом МЗЗ України 08.02.2013 № 266, зміни внесено 04.10.2017 наказом МЗЗ України № 1214.

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Пфайзер Експорт Бі. Бі" в Україні: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50. <https://www.pfizermed.com.ua>

1. Eleyso (taliglucerase alfa) approval letter. FDA. NDA 022458.
2. Highlights of prescribing information. ELEYSO (taliglucerase alfa) for injection, for intravenous use Initial US Approval: 2012.

Pfizer

Таблиця 1. Ff перед початком лікування у пацієнтів, що отримували таліглуцеразу альфа, та у нелікованих пацієнтів. Sx: з видаленою селезінкою

Група	Стать (ж:ч)	Вік (медіана, діапазон)	Статус селезінки (Sx: не Sx)	Вихідний показник Ff (медіана, діапазон)
Пацієнти, що отримували таліглуцеразу альфа, 30 одиниць/кг кожні два тижні	2:2	34 (25-35)	0:4	0,19 (0,11-0,23)
Пацієнти, що отримували таліглуцеразу альфа, 60 одиниць/кг кожні два тижні	1:3	46 (33-54)	0:4	0,235 (0,13-0,35)
Неліковані пацієнти	9:6	40 (18-76)	3:12	0,24 (0,13-0,57)

Таблиця 2. Відповідь Ff у пацієнтів, що отримували таліглуцеразу альфа. X: відсутні через технічну помилку

№	Стать	Вік	Генотип	Доза (одиниць/кг кожні 2 тижні)	Вихідний показник Ff	Ff через 9 місяців	Ff через 12 місяців	Ff через 24 місяці	Ff через 36 місяців
P1 (10-001)	Ч	25		N370S/N370S	30	0,16	X	0,20	0,26
P2 (10-028)	Ч	35		N370S/84GG	30	0,11	0,17	0,19	0,19
P3 (15-015)	Ж	35		N370S/N370S	30	0,23	0,24	0,26	0,34
P4 (30-008)	Ж	33		N370S/c.1265_1319del	30	0,22	0,39	0,38	0,40
P5 (10-005)	Ж	33		N370S/N370S	60	0,35	0,42	0,38	0,40
P6 (15-016)	Ч	41		N370S/N370S	60	0,33	0,43	0,45	0,49
P7 (30-009)	Ч	52		N370S/R463H	60	0,14	0,27	0,28	0,40
P8 (30-011)	Ч	54		N370S/D409H, H255Q30	60	0,13	0,30	0,32	0,42

Оцінка антитіл

Антитіла до таліглуцеразу альфа визначали (anti-drugantibody-ADA), використовуючи метод аналізу антитіл до препарату, заснований на ELISA, згідно з проектом рекомендацій FDA.

Зразки пацієнтів з позитивним ADA далі характеризували за нейтралізуючою активністю, використовуючи антитіла антиталіглуцеразу альфа для позитивного контролю. Перший аналіз є аналізом нейтралізуючої активності *in vitro*, де зменшення ферментної активності вимірювали в присутності сироватки пацієнта. Другий аналіз є клітинним аналізом, який вимірював рівень активності таліглуцеразу альфа, що поглинається макрофагами після інкубації культивованих макрофагів з таліглуцеразу альфа в присутності сироватки пацієнта. Цей аналіз об'єднує виявлення зниженого поглинання препарату клітинами-мішенями та зменшення внутрішньоклітинної активності препарату. Знижена внутрішньоклітинна активність вимірюється у випадках, коли таліглуцеразу альфа та ADA-комплекси впливають на клітинне поглинання або внутрішньоклітинну ферментну активність.

Статистичні методи

Для статистичних розрахунків використовували пакет програмного забезпечення PASW statistics-18.

Були розраховані абсолютні зміни Ff. Різні групи порівнювали за відповіддю, Ff. Порівняння проводили між пацієнтами, які отримували таліглуцеразу альфа незалежно від дози, і нелікованими пацієнтами. Крім того, було проведено порівняння між таліглуцеразою альфа в дозі 30 одиниць/кг кожні два тижні та таліглуцеразою альфа 60 одиниць/кг кожні два тижні і нелікованими пацієнтами.

Відмінності в Ff порівняно з вихідним рівнем у пацієнтів, що отримували таліглуцеразу альфа, було перевірено з використанням критерію знакових рангів по Вілксону. Відмінності між лікованими та нелікованими групами, а також між групами різних доз відносно абсолютної зміни значення Ff були перевірені на статистичну значущість за допомогою U-критерію Манна-Уїтні.

Результати

Схвалення інституційної контрольної ради для проведення реєстраційного дослідження було отримано в кожному центрі (Єрусалим, Хайфа, Белград) [23]. Усі учасники підписали інформовану згоду.

У таблиці 1 надана характеристика пацієнтів.

П'ять пацієнтів, що отримували таліглуцеразу альфа, мали вихідні показники Ff <0,23. Медіана вихідного Ff (n=8) становила 0,19 (діапазон 0,11-0,35) (табл. 2).

Усі пацієнти, які отримували таліглуцеразу, мали збільшення Ff, з середньою абсолютною різницею відносно вихідного рівня 0,10 (діапазон 0,03-0,19) після 1 року лікування, 0,095 (діапазон 0-0,28) через 2 роки лікування і 0,135

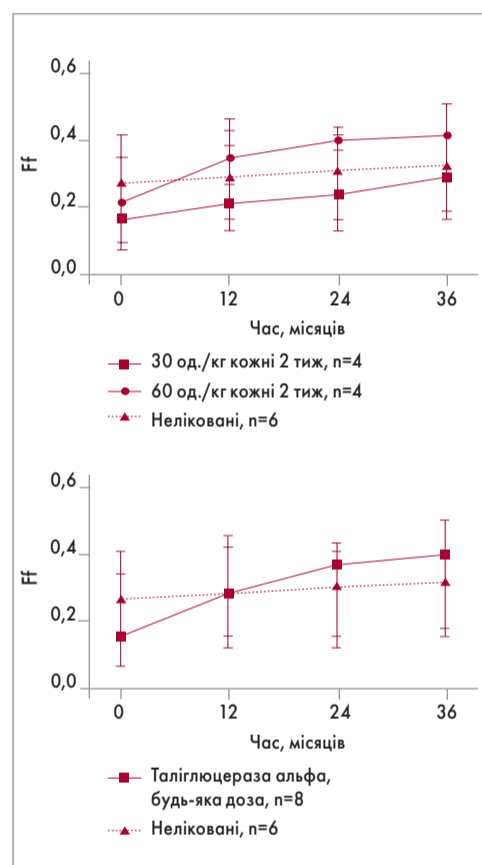


Рис. 1. Зміни Ff для всіх груп

Представлені медіана та діапазон. З нелікованої когорти АМЦ лише ті пацієнти, у яких надалі спостереження без лікування тривало 3 роки (n=6), включені до цих графіків для кожної часової точки.

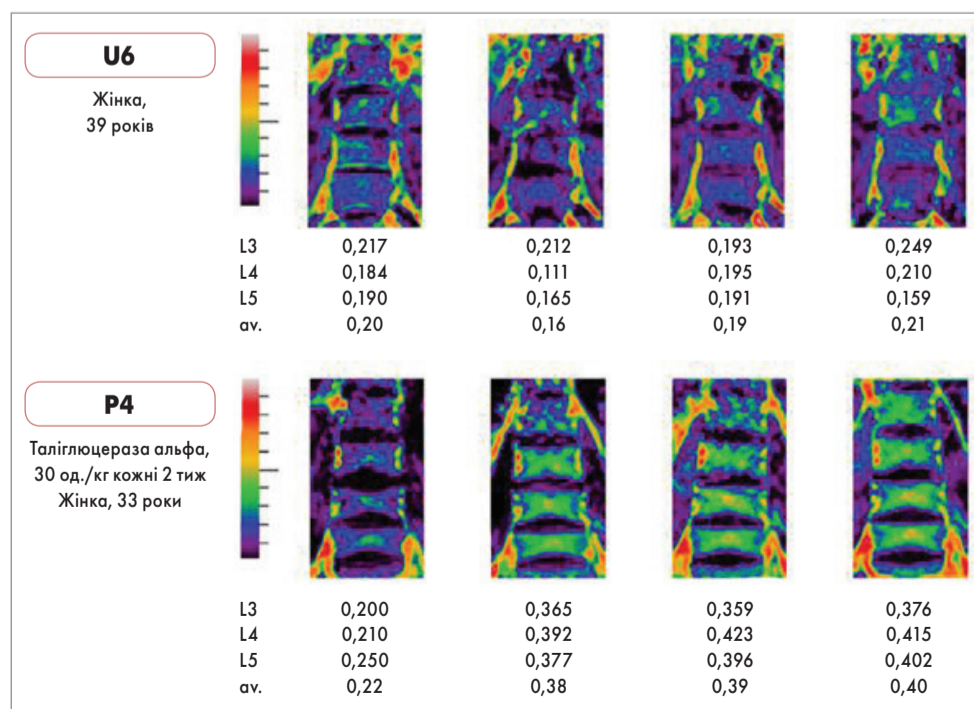


Рис. 2. Кольорове кодоване відображення вимірів Ff при T=0 після 12, 24 та 36 міс у нелікованої пацієнтки та пацієнтки, яка отримувала таліглуцеразу альфа

Нелікована пацієнтка мала порівняно низький показник Ff, але відмовилася від лікування. Ці дві пацієнтки були обрані для прикладів, з огляду на відповідність вихідного показника Ff та статі.

Пацієнти 1 (суб'єкт 10-001 реєстраційного дослідження) та 2 (10-028) показали порівняно помірне підвищення Ff у відповідь на лікування. Незважаючи на вихідні значення <0,23, абсолютні зміни у цих пацієнтів були відповідно 0,10 та 0,08 порівняно з вихідним рівнем.

Показник Ff підвищився до значень >0,23 у пацієнта 1, але збільшення є незначним у порівнянні з пацієнтами 7 і 8 відносно вихідного рівня Ff. Це відповідає загальній більш помірній відповіді, виявленій у цього пацієнта, незважаючи на чітке зменшення розміру селезінки, з 21 кратних нормі (КН) до 12 КН після 36 місяців лікування.

Пацієнт 2 є єдиним пацієнтом у цій когорті, який не продемонстрував збільшення Ff до значень >0,23 упродовж 36 місяців після лікування. Подібні результати отримані у деяких пацієнтів, які одержували іміглуцеразу (особистий досвід). Однак загальна відповідь у цього пацієнта задовільна з (майже) нормалізацією кількості тромбоцитів і різким зниженням активності хітотріозиди (через 24 місяці) і (більш незначним) зменшенням розмірів органів.

Формування антитіл та побічні реакції

Сім пацієнтів були позитивними на IgG-антитіла (3 пацієнти отримували 30 одиниць/кг кожні два тижні і 4-60 одиниць/кг кожні два тижні), з них 2 мали позитивний результат на нейтралізуючу активність (пацієнти 4 та 6) в аналізі на нейтралізуючу активність в сироватці крові, але жодний в клітинному аналізі. Пацієнт 3 виявився єдиним пацієнтом, у якого аналіз на антитіла залишався негативним упродовж всього дослідження. У пацієнта 8 після четвертої інфузії був позитивний результат на IgG-антитіла, які не мали негативного впливу, та надалі не виявлялись.

Усього було зареєстровано 112 побічних явищ (ПЯ) у 8 пацієнтів, з яких 20 ПЯ були зареєстровані як пов'язані з лікуванням. До них відносяться один пацієнт з гіперчутливою реакцією під час інфузії 23, один пацієнт з інтермітуючим фіксованим медикаментозним дерматитом через 15 місяців, який з'явився останнього разу через 14 місяців після першої інфузії, та один пацієнт з реакціями, пов'язаними з інфузією (запаморочення, озноб, нудота і біль у місці інфузії). Обидва пацієнти продовжують лікування таліглуцеразою альфа, і навіть пацієнт, що мав гіперчутливу реакцію, при повільній інфузії у поєднанні з премедикацією (лоратадин і ранітидин за 12 та 2 години до інфузії).

Обговорення

Дане наукове дослідження демонструє, що лікування таліглуцеразою альфа приводить до значного збільшення жовтого кісткового мозку, що відображає кліренс клітин Гоше у пацієнтів з ХГ 1 типу. Порівняно з нелікованими пацієнтами, показник Ff значно підвищився, що відповідає загальній задовільній відповіді у пацієнтів, які отримували таліглуцеразу альфа.

Незважаючи на те що для остаточних відповідей Ff не було встановлено статистичної різниці між дозами 30 та 60 одиниць/кг кожні два тижні, у пацієнтів з найнижчим показником Ff у групі з високою дозою відповідь досягалася швидше порівняно з двома пацієнтами з найнижчим показником Ff у групі пацієнтів з низькою дозою. Хоча це свідчить про дозозалежний ефект, також слід зазначити, що ці два пацієнти, які демонстрували швидку відповідь, були найстарішими пацієнтами в когорті. Оскільки Ff збільшується з віком, низька

Продовження на стор. 20.

