

A. Zimran, M. Wajnrajch, B. Hernandez, G.M. Pastores

Таліглуцераза альфа: безпека й ефективність у 6 клінічних дослідженнях у дорослих і дітей із хворобою Гоше

Таліглуцераза альфа – засіб для ферментозамісної терапії (ФЗТ), схвалений для лікування дорослих і дітей із хворобою Гоше (ХГ) 1 типу. У цій роботі представлені результати 6 ключових клінічних досліджень, присвячених таліглуцерасі альфа. В основному дослідженні тривалістю 9 міс 33 дорослих пацієнти, які раніше не одержували лікування, були рандомізовані у групи таліглуцерази альфа у дозі 30 або 60 ОД/кг маси тіла. Після цього пацієнти, які відповідали критеріям включення, продовжили участь у двох послідовних розширених дослідженнях; 17 дорослих пацієнтів, які раніше не одержували лікування, завершили лікування таліглуцерасою альфа протягом загального періоду 5 років. У дослідженні ФЗТ, присвяченому винятково дітям з ХГ, 11 дітей, які раніше не одержували лікування, були рандомізовані у групи таліглуцерази альфа 30 або 60 ОД/кг у 12-місячному дослідженні; 9 дітей завершили лікування в спеціальному дитячому розширеному дослідженні протягом загального періоду 3 роки. Ефект переходу пацієнтів з лікування іміглуцеразою на лікування таліглуцерасою альфа також вивчали в окремому 9-місячному дослідженні, що включало 26 дорослих і 5 дітей. У розширених дослідженнях лікування таліглуцерасою альфа завершили 10 дорослих за 3 роки і 2 дитини за 2,75 року. У всіх дослідженнях оцінювали безпеку лікування, а також об'єм селезінки, печінки, рівень тромбоцитів, гемоглобіну і біомаркери як показники ефективності.

Хвороба Гоше – рідкісне порушення лізосомного накопичення, викликане аутосомно-рецесивними мутаціями в гені, що кодує β-глюкоцереброзидазу, – лізосомний фермент, необхідний для деградації глюкоцереброзиду [1]. Мутації спричиняють дефіцит активності β-глюкоцереброзидози, що призводить до накопичення в лізосомах макрофагів субстрату глюкоцереброзиду та появи клітин Гоше, зумовлюючи мультисистемні пошкодження в органах і тканинах, а також несприятливий вплив на селезінку, печінку, кістки, рівень тромбоцитів і гемоглобіну [1].

Виділяють три основних типи ХГ [2, 3]: 1 – найбільш поширений – нейтропатичний тип, який може проявитися в будь-якому віці; 2 – гострий і 3 – підгострий – є нейропатичними.

Протягом більш ніж двох десятиліть ФЗТ є основою лікування пацієнтів з ХГ 1 типу [2, 4], вона також високоефективна в усуненні вісцеральних і гематологічних проявів захворювання [4]. У США і багатьох країнах Європейського Союзу для ФЗТ при ХГ 1 типу затверджені три лікарські засоби: таліглуцераза альфа, велаглуцераза альфа та іміглуцераза. Всі три препарати є рекомбінантними активними формами β-глюкоцереброзидози і вводяться шляхом внутрішньовенної інфузії [5-8]. Таліглуцераза альфа була вперше схвалена Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) у 2012 р. як препарат для ФЗТ у дорослих пацієнтів з ХГ 1 типу [8]. Як у дорослих, так і у дітей із ХГ 1 типу таліглуцераза альфа була схвалена для застосування в багатьох країнах. Незважаючи на позитивну оцінку ризику/користі препарату, у 2012 р. Європейське агентство з лікарських засобів виступило проти надання дозволу на продаж таліглуцерази альфа, оскільки велаглуцераза альфа отримала ексклюзивне право на ринку препаратів для лікування орфанних захворювань у Європейському Союзі для лікування ХГ 1 типу [13].

Таліглуцераза альфа продукується в клітинній лінії моркви. Це перший рекомбінантний білок для лікування, що виробляється у клітинній експресійній системі рослин, який був схвалений FDA для використання у людини [14]. Нові та унікальні особливості процесу виробництва таліглуцерази альфа мають потенційні переваги щодо відсутності компонентів ссавців (наприклад, забезпечення природного захисту від інфекційних векторів ссавців), масштабованості та економічної вигоди, пов'язаної з одноразовими біореакторами, і відсутності необхідності в додаткових кроках для забезпечення правильного глікозилювання з метою

ефективного поглинання клітинами. Мета цього огляду – описати загальні результати клінічних досліджень таліглуцерази альфа III фази у дорослих і дітей із ХГ.

Огляд клінічних досліджень III фази таліглуцерази альфа

До клінічних досліджень III фази таліглуцерази альфа залучали дорослих віком від 18 років і дітей від 2 до 18 років (загалом 73 особи), які або раніше не одержували лікування (31 дорослий; 11 дітей), або перейшли з іміглуцерази на таліглуцеразу альфа (26 дорослих; 5 дітей). Хід цих досліджень коротко представлений на рисунку.

Первинні та вторинні кінцеві точки ефективності включали вісцеральні (об'єм печінки та селезінки), гематологічні (рівень гемоглобіну, тромбоцитів) і пов'язані з біомаркерами (активність хітотріозидози та/або рівень хемокинового ліганда CCL18) параметри. Кінцевими точками для оцінювання ефективності терапії у дорослих пацієнтів були зміни мінеральної щільності кісткової тканини за даними двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії та вимірювання жирової фракції кісткового мозку методом кількісної візуалізації хімічного зсуву (quantitative chemical shift imaging) [15, 21]. Кінцеві точки ефективності у дітей включали зміни росту, маси тіла, швидкості росту, статевого дозрівання та кісткового віку на основі рентгенограм лівої кисті і зап'ястя, а також виникнення кісткових подій (у тому числі кісткові кризи в рамках аналізу небажаних явищ – НЯ), якість життя з використанням 28 пунктів опитувальника здоров'я дітей (Child Health Questionnaire), опитувальника зі слів батьків для пацієнтів віком від 5 до 18 років і сексуальний розвиток, що оцінювали за шкалою Таннера [17, 20].

Ефективність

Дорослі пацієнти з ХГ зі зміненим лікуванням

Загалом наприкінці 9-місячного лікування в дослідженні PB-06-002 показники захворювання залишалися стабільними у пацієнтів, які раніше одержували іміглуцеразу і перейшли на таку саму дозу таліглуцерази альфа. Спостерігалася зменшення об'єму селезінки (7,6%), печінки (3,5%), зниження активності хітотріозидози (21,3%) та концентрації CCL18 (значення не повідомлялося) порівняно з початковими [16]. У дорослих пацієнтів зі зміненим лікуванням, які раніше брали участь у дослідженні PB-06-002, загалом спостерігали клінічну стабільність протягом 36 місяців у розширеному дослідженні PB-06-003, про що свідчать незмінні показники

гемоглобіну, тромбоцитів та об'єму печінки, а також зменшення об'єму селезінки (19,8%), активності хітотріозидози (51,5%) та концентрації CCL18 (36,5%) порівняно з початковими у дослідженні PB-06-001 [19].

Діти з ХГ зі зміненим лікуванням

Наприкінці 9-місячного лікування у рамках дослідження PB-06-002 всі 5 дітей залишалися клінічно стабільними після переходу з іміглуцерази на таку саму дозу таліглуцерази альфа. Концентрація гемоглобіну і кількість тромбоцитів не змінювалися, спостерігалися зменшення об'єму селезінки (6,6%), печінки та активності хітотріозидози (29,7%) порівняно з початковими [16]. Діти зі зміненим лікуванням з дослідження PB-06-002, які продовжили лікування таліглуцерасою альфа в дослідженні PB-06-006, залишалися клінічно стабільними. Від початкового рівня до 33 місяців показники об'єму селезінки, печінки, концентрація гемоглобіну, кількість тромбоцитів, активність хітотріозидози і концентрація CCL18 залишалися стабільними або покращувалися [20]. У дітей, яким змінили лікування, показники росту і маси тіла збільшилися на 5,0 та 18,2% відповідно, а швидкість росту збільшилася на 2,5 см/рік [20]. Кістковий вік збільшився на 2,3 року. Якість життя у дітей зі зміненим лікуванням не оцінювали [20].

Безпека й імуногенність

Дорослі пацієнти, які раніше не одержували лікування, та дорослі пацієнти зі зміненим лікуванням

У дослідженні PB-06-001 (дорослі пацієнти, які раніше не одержували лікування) не спостерігалася жодних серйозних НЯ. Найбільш поширеними НЯ в розширеному дослідженні PB-06-003 (дорослі пацієнти, які раніше не одержували лікування) були артралгія, головний біль, інфекції верхніх дихальних шляхів, біль у кінцівках, назофарингіт і гіпертензія. Більшість (98,5%) НЯ і всі пов'язані з лікуванням НЯ були легкого або помірного ступеня тяжкості та минулими.

У розширеному дослідженні PB-06-007 (дорослі пацієнти, які раніше не одержували лікування) таліглуцераза альфа добре переносилася. Найбільш поширеними НЯ були назофарингіт і артралгія. Жодне з НЯ не було пов'язане з лікуванням та не призвело до виходу з дослідження; і 97,3% НЯ були легкого або помірного ступеня тяжкості.

У дослідженні PB-06-002 (дорослі пацієнти, котрим змінили лікування) найчастішими НЯ, про які повідомлялося, були реакція, пов'язана з інфузією, і назофарингіт. Жодне з тяжких або серйозних НЯ не було пов'язане з лікуванням. У жодному випадку припинення лікування не було викликано НЯ, пов'язаними з лікуванням, і всі НЯ, пов'язані з лікуванням, були легкого або помірного ступеня тяжкості та минулими.

Діти, які раніше не одержували лікування, та діти зі зміненим лікуванням

У дослідженні PB-06-005 (діти, які раніше не одержували лікування), більшість НЯ були легкого або помірного ступеня тяжкості, минулими і не пов'язаними з лікуванням. Всі НЯ у дослідженні PB-06-002 (діти, яким змінили лікування) вважалися легкого або помірного ступеня і не пов'язаними з лікуванням. У дітей не було зареєстровано жодного важкого НЯ, жодна дитина не припиняла дослідження через пов'язані з лікуванням НЯ. У розширеному дослідженні PB-06-006, що включало дітей, які раніше не одержували лікування, з дослідження PB-06-005 і дітей зі зміненим лікуванням з дослідження PB-06-002, всі НЯ були легкого або помірного ступеня тяжкості, жодне з них не призвело до зміни дози таліглуцерази альфа або припинення участі у дослідженні.

Висновки

Лікування таліглуцерасою альфа забезпечувало довгострокове покращення (у пацієнтів, які раніше не одержували лікування) або стабільність (у пацієнтів, які перейшли з лікування іміглуцеразою) вісцеральних, гематологічних і біомаркерних параметрів. Таліглуцераза альфа добре переносилася, а НЯ, як правило, були легкого або помірного ступеня тяжкості та минулого характеру. Представлені сукупні дані підтримують застосування таліглуцерази альфа у дорослих пацієнтів і дітей з ХГ 1 типу, які раніше не одержували ФЗТ або одержували лікування іміглуцеразою.

За матеріалами A. Zimran et al. Taliglucerase alfa: safety and efficacy across 6 clinical studies in adults and children with Gaucher disease. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2018. 13: 36. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0776-8>.

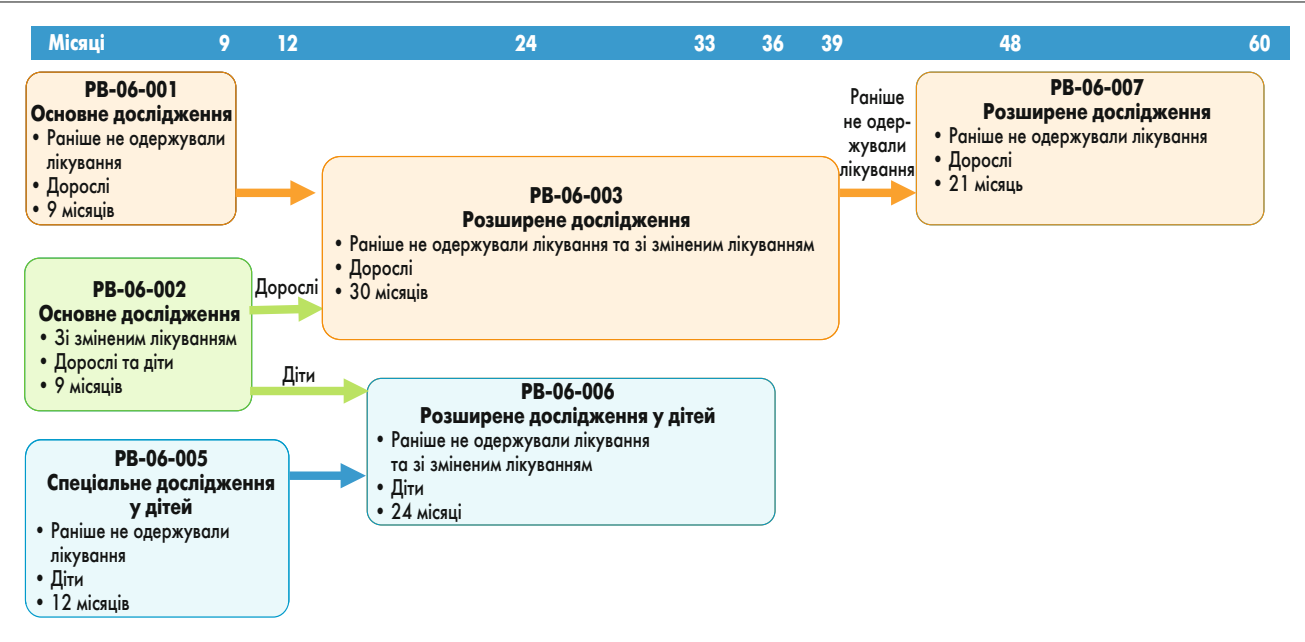


Рис. Клінічні дослідження III фази щодо лікування таліглуцерасою альфа

**МИ
ПОРУЧ
З ВАМИ**

ЕЛЕЛІСО (таліглюцераза альфа) – перша схвалена у США ферментозамісна терапія на основі рослинних клітин, яка доступна зараз Вам і Вашим пацієнтам^{1,2,3}

Ферментозамісна терапія на основі рослинних клітин

ЕЛЕЛІСО (таліглюцераза альфа) – продемонстрував

- ▶ **значне зменшення об'єму селезінки^{4,5}**
- ▶ **значне зменшення об'єму печінки^{4,5}**
- ▶ **значне покращення гематологічних показників^{4,5}**
- ▶ **значне збільшення жирової фракції в поперековій частині хребта, що свідчить про елімінацію клітин Гоше з кісткового мозку⁶**

**МІШЕЛЬ,
пацієнтка з хворобою Гоше 1 типу,
яка приймає ЕЛЕЛІСО**

**МАРТІН,
пацієнт з хворобою Гоше 1 типу,
який приймає ЕЛЕЛІСО**

- ▶ **у пацієнтів, які перейшли з іміглюцерази на ЕЛЕЛІСО, залишалися стабільними об'єми селезінки і печінки та гематологічні показники хвороби Гоше 1 типу протягом 9 місяців^{4,7}**

**ПОКАЗАННЯ
ЕЛЕЛІСО рекомендований для лікування
пацієнтів з підтвердженим діагнозом
хвороби Гоше 1-го типу.⁴**

Література: 1. FDA Approval letter, NDA 022458, Reference ID: 3124792. Доступно по cсылке https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2012/022458s000tr.pdf 2. Full Prescribing information, утверждена 01.05.2012. Reference ID: 3124792. Доступно по cсылке https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2012/022458s000tr.pdf 3. Full Prescribing information, утверждена 01.05.2012. Reference ID: 4031397. Доступно по cсылке https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2012/022458s000tr.pdf 4. Инструкция по применению препарата Елелісо. РП № UA/14379/01/01. Наказ МОЗ України №1401 від 27.07.2018. S. A. Zimman, A. Brill-Almon, E. Chertkoff, R. et al. Pivotal trial with plant-cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. Blood. Prepublished online September 6, 2011; doi:10.1182/blood-2011-07-366955. 5. Lian Dussen, A. Zimman, E.M. Alkema, J.M.F.G. Aerts, M. Petakov, D. Elstein, H. Rosenbaum, D. Avezet, E. Brill-Almon, R. Chertkoff, M. Maas, C.E.M. Hollak. Taliglucerase alfa leads to favorable bone marrow responses in patients with type 1 Gaucher disease. Blood Cells, Molecules and Diseases 50 (2013) 206–211 7. Gregory M. Pastores et al., A Phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa, a plant-cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. Blood Cells, Molecules and Diseases 53 (2014) 253–260

ЕЛЕЛІСО (таліглюцераза альфа) – порошок, ліофілізований для розчину для інфузії, по 200 ОД/препарату у флаконі у картонній коробці.

КОРІТКА ІНСТРУКЦІЙ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання. Елелісо рекомендований для лікування пацієнтів з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше 1-го типу. Протипоказання. Імунізація пацієнтів на таліглюцеразу альфа або інші компоненти препарату з вакцинами.

Важливо! З іншими лікарськими засобами та іншою вакциною. Не застосовувати.

Особливості застосування. Через можливість розвитку анафілактичної реакції слід бути готовим надати належну медичну допомогу, якщо застосовується Елелісо. Клінічні дослідження Елелісо не включали достатньої кількості пацієнтів віком від 65, щоб визначити, чи відмінності між відходами на лікування від відповіді пацієнтів молодшого віку. Елелісо слід застосовувати під час вагітності лише у випадку очікуваної необхідності. Жінки з хворобою Гоше 1-го типу мають підвищений ризик виникнути, якщо не лікувати та не контролювати симптоми хвороби до зачаття та під час вагітності. Вагітність можна застосовувати на ранній стадії хвороби Гоше 1-го типу або спроби вагітності. Проте хвороба Гоше 1-го типу може призвести до неорієнтованості, набридлих викидів, у тому числі гідроплацентарії, яка може перешкодити нормальному росту плода. Гідроплацентарії, яка може спричинити зменшення окислення крові та крововиливу. Незважаючи на протипоказання Елелісо у грудне молоко годувати. Оскільки багато лікарських засобів проникають у грудне молоко матері, препарат слід з обережністю застосовувати жінкам, які годують груддю. Оскільки під час клінічних досліджень з таліглюцеразою альфа відзначалося про запам'ятовування, пацієнтам слід знати про реакцію їхнього організму на препарат Елелісо перед тим, як керувати транспортним засобом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза для лікування дорослих, які раніше не отримували терапію, і дітей становить 60 одиниць/кг маси тіла кожні 2 тижні у вигляді 60-120 хвилинної внутрішньовенної інфузії.

Пацієнтам, які раніше отримували лікування іміглюцеразою в стабілізованому дозуванні, при переході на препарат Елелісо рекомендується починати лікування препаратом Елелісо у такій самій дозі. Інструкції щодо приготування та застосування даються повну інструкцію для застосування Елелісо.

Побічні реакції. У клінічних дослідженнях застосування препарату Елелісо (у вигляді початкової терапії та після переходу з лікування іміглюцеразою) найчастішими (>5%) побічними реакціями були свербіж, гаряча припливи, головний біль, біль у суглобах, біль у м'язах, біль у животі, біль у грудях, підвищена втомлюваність, біль у стані, запам'ятовування, нудота та висип. Більш детальну інформацію дається повну інструкцію для застосування Елелісо.

Фармакологічні властивості. Елелісо – це рекомбінантний аналіз лізоасилової таліглюцерази, який каталізує гідроліз глюкоцереброзиду з утворенням глюкози і сфінголіпідів, знижуючи кількість накопиченої глюкоцереброзиду. Показаннями препарату в клінічній практиці лікування є зменшення об'єму селезінки та печінки, покращення гематологічних показників, збільшення жирової фракції в поперековій частині хребта, що свідчить про елімінацію клітин Гоше з кісткового мозку.

Категорія відпуску. За рецептом.

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

Регістраційне посвідчення № UA/14379/01/01, затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України 17.01.2020 № 91.

ЗМВН ВПН СЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України 17.09.2020 № 2119

PP-ELE-UKR-0028

