

О.С. Гундобина, Г.Б. Мовсисян, Е.В. Комарова, Л.С. Намазова-Баранова

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

# Эффективность и безопасность применения велаглуцеразы альфа у пациентов с болезнью Гоше 1-го типа (по данным международных исследований)

## Контактная информация:

Гундобина Ольга Станиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБНУ «Научный центр здоровья детей»

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: +7 (499) 134-01-57, e-mail: gundobina@nczd.ru, gongurik@mail.ru

Статья поступила: 14.09.2014 г., принята к печати: 24.11.2014 г.

Статья посвящена современным подходам к лечению болезни Гоше. Авторами отражены основные аспекты заболевания, представлены данные по истории создания и внедрения в клиническую практику патогенетической ферментозаместительной терапии. Обзор международных клинических исследований демонстрирует высокую эффективность и безопасность длительной ферментозаместительной терапии препаратом велаглуцераза альфа у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Гоше 1-го типа.

**Ключевые слова:** болезнь Гоше, ферментозаместительная терапия, велаглуцераза альфа, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (6): 52–55)

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Гоше (БГ) — наиболее распространенная лизосомная болезнь накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования; обусловлена мутациями в гене *GBA*, картированном на длинном плече 1-й хромосомы (1q21), что приводит к недостаточности лизосомного фермента  $\beta$ -D-глюкозидазы (глюкоцереброзидазы) в клетках ретикулоэндотелиальной системы (макрофагах и моноцитах). Глюкоцереброзидаза участвует в расщеплении сложного липида — глюкоцереброзида, выделяемого мембранами форменных элементов крови (эритроцитов и лейкоцитов) в процессе их естественного распада. В результате низкой активности лизосомной  $\beta$ -D-глюкозидазы происходит преимущественное накопление сфинголипидов в макрофагах и моноцитах многих органов — печени, селезенки, костного мозга, лимфатических узлов, головного мозга, легких и т.д. Эти

«нагруженные» липидами клетки называются клетками Гоше и представляют собой патологический субстрат болезни. Разнообразие клинического дебюта, гетерогенность симптомов и степень тяжести течения заболевания зависят от количества накопленных в органах и тканях клеток Гоше и их локализации [1, 2].

Традиционная классификация выделяет три основных типа болезни Гоше в зависимости от течения заболевания и наличия/отсутствия характерных симптомов поражения центральной нервной системы (ЦНС). В частности, 1-й тип болезни (ненейропатический) определяется отсутствием неврологических симптомов, встречается чаще (~94% всех случаев) и диагностируется у 2/3 пациентов преимущественно в возрасте до 20 лет. Два других ассоциируются с вовлечением в процесс ЦНС: 2-й тип — острый нейропатический, или инфантильный, 3-й тип — хронический нейропатический.

O.S. Gundobina, G.B. Movsisyan, E.V. Komarova, L.S. Namazova-Baranova

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

## Effectiveness and Safety of Velaglucerase Alfa in Treatment of Gaucher Disease Type 1 (According to International Studies)

The article is dedicated to modern approaches to treatment of Gaucher's disease. The authors list the primary aspects of the disease and present data on the origin and introduction of pathogenetic enzyme replacement therapy to clinical practice. Review of international clinical studies demonstrates high effectiveness and safety of long-term enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in patients with confirmed type I Gaucher's disease.

**Key words:** Gaucher's disease, enzyme replacement therapy, velaglucerase alfa, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (6): 52–55)

Диагноз болезни Гоше следует предположить у пациента с необъяснимой сплено- и гепатомегалией, цитопенией и симптомами поражения костей. При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на наличие:

- задержки физического и полового развития;
- слабости, повышенной утомляемости, частых респираторных инфекций;
- проявлений спонтанного геморрагического синдрома (в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек) или длительных кровотечений при малых оперативных вмешательствах;
- болей в костях и суставах, переломов костей в прошлом;
- предшествующей спленэктомии (полной или частичной);
- неврологической симптоматики (глазодвигательная апраксия, сходящееся косоглазие, атаксия, потеря интеллекта, нарушение чувствительности и др.);
- семейного анамнеза (спленэктомия или перечисленные выше симптомы у родных братьев и сестер).

Основой современной диагностики болезни Гоше является биохимический анализ активности  $\beta$ -D-глюкозидазы в лейкоцитах крови. При этом степень снижения активности фермента не коррелирует с тяжестью клинических проявлений и течением заболевания. Дополнительным биохимическим маркером, характерным для болезни Гоше, служит значительное повышение активности хитотриозидазы — гидролитического фермента, синтезируемого активированными макрофагами в сыворотке крови. Однако, 6% общей популяции составляют носители гомозиготной мутации гена хитотриозидазы, что выражается отсутствием активности фермента в сыворотке крови, поэтому в редких случаях определение активности хитотриозидазы не может быть использовано для диагностики и мониторинга болезни Гоше.

Молекулярно-генетический анализ — точный, но не обязательный метод диагностики болезни, а также гетерозиготных носителей мутаций в гене  $\beta$ -D-глюкозидазы: его используют при дифференциальной диагностике в сложных случаях. Выявление гетерозигот наиболее актуально для пренатальной диагностики и генетического консультирования.

Болезнь Гоше стала первой лизосомной болезнью накопления, при которой была успешно применена ферментозаместительная терапия (ФЗТ) — единственно эффективное и безопасное патогенетическое лечение, значительно улучшающее качество жизни больных, не оказывающее выраженных побочных эффектов. ФЗТ проводится у пациентов с БГ без поражения (1-й тип) или с хроническим поражением нервной системы (3-й тип), у которых присутствуют клинически значимые неврологические проявления заболевания. В связи с невозможностью прохождения фермента через гематоэнцефалический барьер, а также острым течением и быстрым прогрессированием неврологической симптоматики назначение ФЗТ целесообразно при 2-м типе БГ [1–3].

#### ВЕЛАГЛЮЦЕРАЗА АЛЬФА: ИЗ ИСТОРИИ ВОПРОСА

На начальных этапах лечение БГ преимущественно заключалось в проведении спленэктомии и симптоматической терапии. При этом удаление селезенки у пациентов с БГ ассоциировалось с регрессом цитопенического синдрома, но являлось фактором риска тяжелого поражения костно-суставной системы, присоединения вторичной инфекции и возникновения печеночных и легочных осложнений, а также ухудшения неврологических проявлений при 3-м типе заболевания.

В 60–70-х гг. XX в. De Duve и Brady высказали первые идеи о возможности лечения лизосомных болезней накопления с помощью ФЗТ. Результаты многочисленных исследований привели к регистрации в 1991 г. альглюцеразы (Цередаза, Genzyme, США) — первого препарата для ФЗТ, получаемого из клеток плаценты. В дальнейшем, в 1994 г., была одобрена для применения рекомбинантная форма имиглюцеразы, получаемая из клеток яичников китайских хомячков (Церезим, Genzyme, США), которая быстро заменила препарат, получаемый из плаценты [1–3].

Через 20 лет с момента внедрения ФЗТ мониторинг безопасности и эффективности применения имиглюцеразы более чем у 5000 пациентов с БГ, по данным международных регистров, показал, что многие симптомы и проявления заболевания, такие как гепатоспленомегалия, анемия, тромбоцитопения, костные нарушения, значительно уменьшились на терапию уже в первые 6 мес терапии, а конечные точки лечения в виде нормализации или приближения к нормальным значениям параметров крови и объемов печени и селезенки, прекращения костных болей с предупреждением необратимых костных осложнений были достигнуты в течение первых 2–4 лет с момента начала лечения.

Разработка нового препарата для ФЗТ — велаглюцеразы альфа — была начата в США компанией Shire еще в 1996 г. После многочисленных клинических исследований в феврале 2010 г. препарат, вышедший под торговым названием ВПРИВ, был одобрен к применению в США у пациентов с БГ 1-го типа. Чуть позже, в августе 2010 г., препарат был разрешен к использованию в Европе. В январе 2013 г. ВПРИВ зарегистрирован в России и включен в Федеральные клинические рекомендации оказания медицинской помощи детям с БГ.

Велаглюцераза альфа производится с использованием человеческой линии клеток; в отличие от имиглюцеразы, аминокислотная последовательность у препарата идентична эндогенной глюкоцереброзидазе и имеет более длинные цепи гликанов, содержащие большее количество маннозы, что облегчает его интернализацию макрофагами. Велаглюцераза альфа возмещает или замещает  $\beta$ -D-глюкозидазу, снижает накопление глюкоцереброзидов, которое приводит к изменениям, характерным для болезни Гоше [1, 2].

#### ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эффективность и безопасность ФЗТ велаглюцеразой альфа подтверждена результатами целого ряда как открытых, так и двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных исследований (табл.). Основными параметрами контроля эффективности велаглюцеразы альфа были уровень гемоглобина, количество тромбоцитов, объемы селезенки и печени. Оценка безопасности проводилась по наличию или отсутствию нежелательных реакций с момента проведения первой инфузии и в течение 30 дней после последнего эпизода введения препарата.

**Первое открытое 12-месячное исследование III фазы (ТКТ-034; 2006)** включало 40 пациентов, ранее леченных имиглюцеразой в дозе от 15 до 60 ЕД/кг, и было посвящено изучению эффективности и безопасности перехода на лечение велаглюцеразой альфа. Критерии включения: лечение имиглюцеразой в течение как минимум 30 предшествующих мес и применение стабильной дозы имиглюцеразы в течение как минимум 6 мес до включения в данное исследование. Лечение велаглюцеразой альфа было продолжено в той же дозировке и в том же

Таблица. Резюме клинических исследований

Клинические исследования	Фаза	Длительность	Критерии отбора	Число пациентов	Доза препарата (ЕД/кг 1 раз в 2 нед)	Дизайн исследования	Спленэктомия на момент включения
ТКТ-032	III	12 мес	Не получавшие ранее ФЗТ и не леченые последние 30 мес; возраст $\geq 2$ лет	25	По 45 или 60	Двойное слепое рандомизированное (1:1)	Нет
HGC-GCB-039	III	9 мес	Не получавшие ранее ФЗТ и не леченые последние 12 мес; возраст $\geq 2$ лет	34	По 60 велаглюцераза альфа или имиглюцераза	Двойное слепое рандомизированное (1:1)	У отдельных пациентов
ТКТ-034	III	12 мес	Получавшие ранее имиглюцеразу, замена лечения; возраст $\geq 2$ лет	40	15–60	Открытое	У отдельных пациентов
HGT-GCB-044	III	5 лет	Пациенты из исследования ТКТ-032, ТКТ-034 и HGT-GCB-039	95	15–60	Открытое	У отдельных пациентов
HGT-GCB-058		51 нед	Не получавшие ФЗТ и леченные ранее имиглюцеразой с заменой лечения; возраст $> 2$ лет	211	15–60	Открытое	У отдельных пациентов

Примечание. ФЗТ — ферментозаместительная терапия.

режиме введения, что и для имиглюцеразы. Лица моложе 18 лет составляли 25% всех пациентов, включенных в исследование (Grabowski и соавт., 2010). Результаты исследования показали, что применение велаглюцеразы альфа после перевода пациентов с лечения имиглюцеразой позволяло поддерживать концентрации гемоглобина и тромбоцитов на терапевтическом уровне [4].

В течение двух последующих лет были проведены **два мультицентровых двойных слепых рандомизированных исследований (ТКТ-032; HGT-GCB-039)**. Общими критериями включения для них были подтвержденный данными энзимодиагностики и/или молекулярно-генетического исследования диагноз болезни Гоше (1-й тип заболевания); возраст от 2 лет и старше; анемия, тромбоцитопения (менее  $120 \times 10^9/\text{л}$ ), спленомегалия и/или гепатомегалия средней степени выраженности. В целом в оба исследования были включены 59 пациентов с болезнью Гоше 1-го типа, 20 из которых (21%) находились в возрасте от 4 до 17 лет.

В 12-месячном исследовании III фазы ТКТ-032 (2007) проводилась оценка эффективности и безопасности велаглюцеразы альфа с параллельным созданием групп, в которых изучались варианты дозирования препарата. Пациенты ( $n = 25$ ), не получавшие ранее или находившиеся без специфического лечения в течение как минимум 30 предшествующих мес, были рандомизированы на 2 группы в зависимости от получаемой дозы велаглюцеразы альфа: 45 ЕД/кг ( $n = 13$ ) и 60 ЕД/кг ( $n = 12$ ) с кратностью введения 1 раз в 2 нед. Применение обеих доз препарата привело к значимому улучшению таких основных параметров, как уровень гемоглобина (на  $24 \pm 0,4$  и  $24 \pm 0,3$  г/л, соответственно), количество тромбоцитов (на  $41 \pm 14$  и  $51 \pm 12 \times 10^9/\text{л}$ ), уменьшение объема печени (на  $6,5 \pm 5$  и  $17,5 \pm 5\%$ ) и объема селезенки (на  $40 \pm 6$  и  $50 \pm 5\%$ ). В рамках данного исследования был представлен анализ эффективности

и безопасности терапии велаглюцеразой альфа в педиатрической группе пациентов. Семеро из 25 пациентов, включенных в исследование, были моложе 18 лет (среди них 5 мальчиков и 2 девочки). В дозе 45 ЕД/кг получали лечение 3 пациента, в дозе 60 ЕД/кг — 4. Через 12 мес терапии уровень гемоглобина повысился в среднем на  $22 \pm 0,4$  г/л, количество тромбоцитов увеличилось на  $54 \pm 20 \times 10^9/\text{л}$ , объемы селезенки сократились на  $47 \pm 10\%$ , печени — на  $13,5 \pm 5\%$ . По результатам проведенного исследования был получен сопоставимый высокий профиль эффективности препарата при его применении в различных дозировках [5].

В 9-месячном **исследовании III фазы HGT-GCB-039 (2008)** изучали эффективность и безопасность велаглюцеразы альфа с параллельным созданием групп, в которых проверялась статистическая гипотеза о том, что препарат не уступает по эффективности имиглюцеразе. Пациенты ( $n = 34$ ), не получавшие ранее или находившиеся без специфического лечения в течение как минимум 12 предыдущих мес, были рандомизированы на 2 группы в зависимости от получаемого препарата: велаглюцераза альфа ( $n = 17$ ) и имиглюцераза ( $n = 17$ ) в одинаковой дозе (по 60 ЕД/кг) 1 раз каждые 2 нед. К концу исследования улучшение основных параметров (повышение уровня гемоглобина и количества тромбоцитов, сокращение объемов печени и селезенки) было сопоставимым в обеих группах [6].

На основании исследований ТКТ-032 и HGT-GCB-039 была проведена оценка эффективности и безопасности лечения велаглюцеразой альфа в течение 2 лет в педиатрической группе пациентов ( $n = 6$ ). Дети получали препарат в дозе 60 ЕД/кг в течение 12 и 9 мес, затем продолжили лечение в открытом исследовании HGT-GCB-044 в прежней дозе и режиме на протяжении еще 15 мес. Средний возраст пациентов составил 9 лет (от 7 до 15 лет); 1 ребенок был с удаленной селезенкой.

Основные изменения клинических параметров от исходных значений через 1 и 2 года терапии были следующими: уровень гемоглобина — 190 (149–231) и 250 г/л (186–314), соответственно; повышение количества тромбоцитов на 72,1 и 95,3%; сокращение объема селезенки от исходного ( $n = 5$ ) на 60,4 и 69,5%, объема печени — на 26,3 и 29,1%. Кроме того, отмечено снижение активности хитотриозидазы и хемокина CCL18. Помимо четырех основных показателей в педиатрической группе был также оценен параметр роста. Трое пациентов, у которых рост в исходной точке был менее 5-го перцентиля, улучшили свои показатели к концу исследования; трое других пациентов, имевших значения роста выше 5-го перцентиля, сохранили свои параметры выше этого уровня на протяжении всего исследования. У 95% детей с БГ 1-го типа на фоне длительной ФЗТ велаглюцеразой альфа отмечено улучшение минеральной плотности костной ткани: Z-score 1,21 (0,80–1,62). Таким образом, в педиатрической группе пациентов на фоне 2-летней терапии препаратом велаглюцераза альфа была установлена хорошая переносимость препарата и улучшение всех ключевых клинических параметров. Ни у кого из детей не отмечено образования антител к велаглюцеразе альфа [7, 8].

В 2012 г. Grabowski и соавт. было проведено исследование по оценке роста, костного возраста и минеральной плотности костной ткани у 9 детей, получавших лечение имиглюцеразой, впоследствии включенных в исследование TKT-034 и HGT-GCB-044, в которых получали лечение велаглюцеразой альфа в течение 2 лет в тех же дозе и режиме введения. По результатам исследования показатели роста сохранились в пределах 74,2–78,5 перцентиля. При оценке минеральной плотности костной ткани значение Z-score у всех детей было не менее 0,51 и в дальнейшем значимо не менялось на фоне проводимой терапии [9].

**В открытом многоцентровом исследовании HGT-GCB-058** Pastores и соавт. провели изучение безопасности препарата у пациентов без лечения или ранее получавших имиглюцеразу. Пациенты были обследованы на наличие/отсутствие антител к имиглюцеразе и велаглюцеразе альфа в исходной точке и на 13; 25; 37; 51; 65-й нед от начала исследования. Из 211 пациентов, включенных в исследование, у 37 были выявлены анти-

тела к имиглюцеразе до начала терапии велаглюцеразой альфа. У 12 из 37 пациентов в процессе терапии обнаружили антитела к велаглюцеразе альфа как проявление перекрестной реакции. При этом ни у кого из испытуемых не было отмечено реакций гиперчувствительности или серьезных побочных эффектов на фоне терапии, на основании чего был сделан вывод о хорошей переносимости препарата у лиц, имеющих антитела к имиглюцеразе и велаглюцеразе альфа [10, 11].

В ходе всех проведенных исследований была отмечена хорошая переносимость велаглюцеразы альфа. Профиль безопасности препарата отличался отсутствием серьезных и угрожающих жизни побочных эффектов. Зарегистрированные нежелательные реакции возникали преимущественно на фоне инфузии препарата, характеризовались легкой и средней степенью выраженности и проявлялись в виде головной боли, головокружения, тошноты, катаральных явлений, лихорадки, артралгий. Указанные жалобы быстро купировались на фоне симптоматической терапии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне длительной ферментозаместительной терапии велаглюцеразой альфа в педиатрической группе пациентов с БГ 1-го типа был получен хороший профиль безопасности и эффективности препарата. Были достигнуты все целевые точки терапии: нормализация или приближение к нормальным значениям параметров крови (повышение уровня гемоглобина и количества тромбоцитов); сокращение объемов печени и селезенки; улучшение параметров роста, костного возраста и минеральной плотности костной ткани. В ходе исследований ни у одного пациента не выявлено первичного формирования антител к велаглюцеразе альфа. Таким образом, доказана целесообразность и успешность применения данного препарата у детей с БГ 1-го типа.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Гундобина О.С. является консультантом компании Shire по вопросам лечения болезни Гоше у детей.

Остальные авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гундобина О.С., Комарова Е.В., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Мовсисян Г.Б. Болезнь Гоше у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (3): 72–75.
2. Мовсисян Г.Б., Гундобина О.С., Намазова-Баранова Л.С. Оценка эффективности ферментозаместительной терапии у детей с болезнью Гоше по данным международных исследований. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (3): 80–84.
3. Elstein D. et al. Booster-effect with velaglycerase alfa in patients with Gaucher disease switched from long-term imiglycerase therapy: Early Access Program results from Jerusalem. *Blood Cells Mol Dis*. 2012; 48: 45–50.
4. Zimran A. et al. Safety and efficacy of velaglycerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglycerase. *Am J Hematol*. 2013; 88: 172–178.
5. Gonzalez D.E. et al. Enzyme replacement therapy with velaglycerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *Am J Hematol*. 2013; 88: 166–171.
6. Ben Turkia H. et al. Velaglycerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglycerase in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2013; 88: 179–184.
7. Pastores G.M. et al. Long-term velaglycerase alfa of enzyme replacement therapy in children with type 1 Gaucher disease. Poster

presented at the SSIEM Annual Symposium, September 2–5. *Innsbruck, Austria*. 2014.

8. Giraldo P. et al. Safety and efficacy of velaglycerase alfa in children with type 1 Gaucher disease: 2-year experience. Poster presented at the American College of Medical Genetics (ACMG) Annual Clinical Genetics Meeting, March 27–31. *Charlotte, North Carolina, USA*. 2012.
9. Grabowski G.A. et al. Linear growth over 2 years of velaglycerase alfa therapy in children with type 1 Gaucher disease previously treated with imiglycerase. Poster presented at the American College of Medical Genetics (ACMG) Annual Clinical Genetics Meeting, March 27–31. *Charlotte, North Carolina, USA*. 2012.
10. Pastores G.M. et al. A multicenter open-label treatment protocol (HGT-GCB-058) of velaglycerase alfa enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type 1: safety and tolerability. *Genet Med*. 2014; 16 (5): 359–366.
11. Goker-Alpan O. et al. Safety of velaglycerase alfa in type 1 Gaucher disease patients with anti-imiglycerase antibodies. Poster presented at the American Society of Human Genetics (ASHG) 62-nd Annual meeting, November 6–10. *San Francisco, CA, USA*. 2012.