

Результаты проспективного наблюдательного исследования биоаналога имиглюцеразы у взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа

Е.А. Лукина¹, Р.В. Пономарев^{✉1}, Г.Н. Салогуб², В.А. Безруких², Е.В. Сайфуллина^{3,4}, И.Л. Давыдкин⁵, С.А. Волкова^{6,7}, Т.В. Шелехова⁸, М.В. Косинова⁹, Е.В. Васильев¹⁰, Е.Г. Кириллова¹¹, О.Е. Данилова⁵, Р.К. Хайретдинов⁵, О.А. Маркова¹², Е.В. Зуев¹², А.Ю. Борозинец¹²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

⁴ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

⁷ООО «МЕДИС», Нижний Новгород, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

⁹ГАУЗ Кемеровской области «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, Россия;

¹⁰КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница», Красноярск, Россия;

¹¹БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», Омск, Россия;

¹²АО «ГЕНЕРИУМ», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Сбор и анализ результатов долгосрочной заместительной ферментной терапии препаратом Глуразим® у пациентов с болезнью Гоше (БГ) I типа в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование включен 31 пациент с БГ I типа (21 с интактной селезенкой и 10 после спленэктомии) старше 18 лет. Эффективность оценивали по динамике концентрации гемоглобина (первичной конечной точке), изменению количества тромбоцитов, объема селезенки и печени, распространенности инфильтрации костного мозга и числу пациентов с асептическими некрозами головок бедренных костей по данным магнитно-резонансной томографии (вторичным конечным точкам). Безопасность оценивали по частоте развития нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений, связанных с применением препарата, а также по частоте образования связывающих и нейтрализующих антител к имиглюцеразе (иммуноглобулинов G, E). Средняя продолжительность периода наблюдения составила 54 нед.

Результаты. В ходе исследования не выявлено статистически значимого изменения концентрации гемоглобина, количества тромбоцитов, объемов селезенки и печени. Отмечена тенденция к увеличению количества тромбоцитов в общей группе ($p=0,1$) и группе пациентов после спленэктомии ($p=0,08$). Распространенность специфической инфильтрации костного мозга и число пациентов с асептическими некрозами головок бедренных костей оставались без изменений. В ходе анализа безопасности зарегистрирована одна нежелательная реакция в виде повышения уровня аланинаминотрансферазы легкой степени, которая разрешилась самостоятельно к концу исследования. Анализ иммуногенности показал исходное наличие антилекарственных антител (АЛА) у 5 (16,7%) из 30 обследованных пациентов. В конце исследования АЛА обнаружены только у 3 (10%) человек. Выявленные АЛА регистрировались в невысоком титре, не имели нейтрализующей активности и не влияли на эффективность проводимого лечения.

Заключение. Установлено, что долгосрочная терапия биоаналогом имиглюцеразы сопровождалась стабильным течением БГ без прогрессирования, характеризовалась хорошим профилем безопасности и низкой иммуногенностью.

Ключевые слова: болезнь Гоше, анемия, гепатоспленомегалия, магнитно-резонансная томография, заместительная ферментная терапия, имиглюцеразы

Для цитирования: Лукина Е.А., Пономарев Р.В., Салогуб Г.Н., Безруких В.А., Сайфуллина Е.В., Давыдкин И.Л., Волкова С.А., Шелехова Т.В., Косинова М.В., Васильев Е.В., Кириллова Е.Г., Данилова О.Е., Хайретдинов Р.К., Маркова О.А., Зуев Е.В., Борозинец А.Ю. Результаты проспективного наблюдательного исследования биоаналога имиглюцеразы у взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа. Терапевтический архив. 2025;97(2):169–175. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203194

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Пономарев Родион Викторович** – канд. мед. наук, врач-гематолог отделения орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии». E-mail: ponomarev.r.v@icloud.com

Лукина Елена Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. отделением орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Салогуб Галина Николаевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Безруких Вадим Андреевич – ассистент каф. факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Сайфуллина Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, проф. каф. медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ, врач-невролог, генетик ГБУЗ РМГЦ

Давыдкин Игорь Леонидович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. и клиникой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии, проректор по научной и инновационной работе ФГБОУ ВО СамГМУ

✉ **Rodion V. Ponomarev.** E-mail: ponomarev.r.v@icloud.com; ORCID: 0000-0002-1218-0796

Elena A. Lukina. ORCID: 0000-0002-8774-850X

Galina N. Salogub. ORCID: 0000-0001-8951-1680

Vadim A. Bezrukih. ORCID: 0000-0002-2710-2686

Elena V. Saifullina. ORCID: 0000-0001-9552-8948

Igor L. Davydkin. ORCID: 0000-0002-4318-4247

Results of a prospective observational study of imiglucerase biosimilar in adults with type I Gaucher disease

Elena A. Lukina¹, Rodion V. Ponomarev^{✉1}, Galina N. Salogub², Vadim A. Bezrukikh², Elena V. Saifullina^{3,4}, Igor L. Davydkin⁵, Svetlana A. Volkova^{6,7}, Tatiana V. Shelekhova⁸, Marina V. Kosinova⁹, Evgeniy V. Vasiliev¹⁰, Elena G. Kirillova¹¹, Olesya E. Danilova⁵, Rais K. Khairtdinov⁵, Oksana A. Markova¹², Evgene V. Zuev¹², Anton Iu. Borozinets¹²

¹National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia;
²Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;
³Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;
⁴Republican Medical Genetics Center, Ufa, Russia;
⁵Samara State Medical University, Samara, Russia;
⁶Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;
⁷MEDIS LLC, Nizhny Novgorod, Russia;
⁸Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;
⁹Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia;
¹⁰Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia;
¹¹Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia
¹²GENERIUM JSC, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To collect and analyze real-world data on long-term enzyme replacement therapy with Glurazyme® in patients with type I Gaucher disease (GD).

Materials and methods. The study included 31 patients with type I GD (21 patients with intact spleen and 10 patients with a history of splenectomy) over 18 years. Efficacy was assessed by the change in hemoglobin level (primary endpoint), platelet count, spleen and liver volumes, prevalence of bone marrow infiltration, and the number of patients with quiet hip disease according to magnetic resonance imaging (secondary endpoints). Safety was assessed by the incidence of treatment-related adverse events and serious adverse events, as well as by the incidence of production of imiglucerase binding and neutralizing antibodies (IgG, IgE). The mean follow-up duration was 54 weeks.

Results. The study did not show a statistically significant change in hemoglobin levels, platelet count, or spleen and liver volumes. There was an upward tendency in platelet count in the overall group ($p=0.1$) and patients after splenectomy ($p=0.08$). The prevalence of specific bone marrow infiltration and the number of patients with quiet hip disease remained unchanged. During the safety analysis, one adverse reaction, a mild increase in alanine aminotransferase, was reported, which resolved spontaneously by the end of the study. The immunogenicity analysis showed the initial presence of anti-drug antibodies (ADAs) in 5 (16.7%) of the 30 examined patients. At the end of the study, ADAs were detected in only 3 (10%) patients. The detected ADAs had a low titer and no neutralizing activity, and they did not affect the treatment effectiveness.

Conclusion. Long-term therapy with the imiglucerase biosimilar was associated with a stable course of GD without progression. It was characterized by a good safety profile and low immunogenicity.

Keywords: Gaucher disease, anemia, hepatosplenomegaly, magnetic resonance imaging, enzyme replacement therapy, imiglucerase

For citation: Lukina EA, Ponomarev RV, Salogub GN, Bezrukikh VA, Saifullina EV, Davydkin IL, Volkova SA, Shelekhova TV, Kosinova MV, Vasiliev EV, Kirillova EG, Danilova OE, Khairtdinov RK, Markova OA, Zuev EV, Borozinets Alu. Results of a prospective observational study of imiglucerase biosimilar in adults with type I Gaucher disease. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(2):169–175. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203194

Введение

Болезнь Гоше (БГ) – заболевание из группы наследственных ферментопатий, которое развивается вследствие дефицита активности кислой β -D-глюкозидазы (глюкоцереброзидазы), катализирующей гидролизное расщепление глюкозилцерида, являющегося важнейшим структурным элементом клеточных мембран [1, 2].

БГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу и встречается с частотой от 1:40 000 до 1:100 000 у представителей всех этнических групп. В популяции евреев-ашкенази частота БГ достигает 1:450 [3]. Распространенность БГ в России на 2019 г. составила 2,7 случая на 1 млн взрослого населения [4]. По данным Российского регистра взрослых пациентов с БГ от декабря 2024 г., в России зарегистри-

Информация об авторах / Information about the authors

Волкова Светлана Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПИМУ, онколог-гематолог высшей категории, зав. дневным стационаром ООО «МЕДИС»

Шелехова Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. профпатологии и гематологии Клиники профпатологии и гематологии им. проф. В.Я. Шустова ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»

Косинова Марина Владимировна – зав. отд-нием гематологии ГАУЗ КО «КОКБ им. С.В. Беляева»

Васильев Евгений Владимирович – врач-гематолог КГБУЗ КККБ

Кириллова Елена Геннадьевна – врач-гематолог, зав. отд-нием БУЗОО ОКБ

Svetlana A. Volkova. ORCID: 0000-0002-6476-7281

Tatiana V. Shelekhova. ORCID: 0000-0002-4737-7695

Marina V. Kosinova. ORCID: 0000-0001-9181-6184

Evgeniy V. Vasiliev. ORCID: 0000-0003-3780-3758

Elena G. Kirillova. ORCID: 0009-0005-9602-2208

рованы 383 пациента с БГ старше 18 лет, из которых 296 получают заместительную ферментную терапию (ЗФТ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой. После достижения целей лечения БГ 155 пациентов переведены на поддерживающий режим ЗФТ с частотой инфузий рекомбинантной глюкоцереброзидазы 1 раз в месяц.

В настоящее время для лечения БГ используют две группы препаратов: препараты рекомбинантной глюкоцереброзидазы и препараты для ингибирования фермента глюкоцерамидсинтетазы [5, 6]. ЗФТ рекомбинантной глюкоцереброзидазой применяется с 1994 г. и способствует частичному или полному регрессу гематологических и висцеральных проявлений БГ, позволяет предупреждать необратимое поражение костно-суставной системы [7, 8]. Начальные дозы ЗФТ составляют 15–60 ЕД на 1 кг массы тела больного в зависимости от тяжести заболевания. После достижения целей лечения доза имиглюцеразы снижается до поддерживающей и может составлять 7,5–20 ЕД на 1 кг 1 или 2 раза в месяц [9]. Препарат Глуразим® (АО «ГЕНЕРИУМ», Россия) содержит рекомбинантную глюкоцереброзидазу – имиглюцеразу – и является биоаналогом препарата Церезим® (Джензайм Корпорэйшн, США).

Результаты доклинических исследований и клинического исследования I фазы продемонстрировали безопасность и хорошую переносимость препарата Глуразим®. Подтверждена фармакокинетическая эквивалентность биоаналога и референтного препарата. Нежелательных реакций (НР) у 27 добровольцев, получавших Глуразим®, не зарегистрировано [10].

В сравнительном исследовании II/III фазы при проведении долгосрочной ЗФТ в течение не менее 52 нед у пациентов с БГ I типа показано, что препараты Глуразим® и Церезим® сопоставимы по эффективности и безопасности [11].

Цель исследования – сбор и анализ результатов применения препарата Глуразим® при проведении долгосрочной ЗФТ у пациентов с БГ I типа в реальной клинической практике. В статье представлены результаты долгосрочной ЗФТ у пациентов в возрасте 18 лет и старше.

Материалы и методы

В открытое проспективное многоцентровое несравнительное исследование включен 31 пациент в возрасте старше 18 лет, из них 21 с интактной сохраненной селезенкой и 10 после спленэктомии. В соответствии с критериями отбора включены пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 лет с установленным диагнозом БГ I типа, получавшие препарат Глуразим® в качестве ЗФТ в рамках

государственной программы «14 нозологий» и подписавшие форму информированного согласия на участие в исследовании. Критериями невключения служили повышенная чувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ препарата Глуразим®, наличие в анамнезе нейтрализующих антилекарственных антител (АЛА) к имиглюцеразе (для пациентов, получавших ЗФТ препаратом Церезим®), положительные результаты анализов на ВИЧ, активные формы гепатитов В и С, участие пациента в любых клинических исследованиях и/или прием экспериментального препарата менее чем за 3 мес до визита скрининга, нежелание или неспособность соблюдать рекомендации по исследованию, а также любые сопутствующие медицинские или серьезные психические состояния, ограничивающие правомерность получения информированного согласия или влияющие на способность пациента участвовать в исследовании.

Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено Межвузовским комитетом по этике (протокол №07-19 от 18.07.2019).

В исследовании изучены две популяции: популяция полного анализа (Full Analysis Set – FAS), в которую вошли все включенные в исследование пациенты, получившие исследуемый препарат, независимо от степени следования протоколу, и популяция безопасности, включавшая пациентов как минимум с одной оценкой хотя бы одного параметра безопасности/иммуногенности с момента получения препарата. Проанализированы данные пациентов со спленэктомией и сохраненной селезенкой на фоне БГ. В исследовании приняли участие 30 (97%) пациентов, ранее леченных препаратами ЗФТ в течение 1 года и более, а также 1 (3%) «наивный» пациент. Продолжительность исследования составила 52±2 нед, в течение которых каждому пациенту проводили 6 визитов для сбора данных о результатах обследования и лечения.

Эффективность терапии оценивали путем сравнения значений параметров, зарегистрированных исходно и после введения исследуемого препарата Глуразим® в течение 52 нед. Первичной конечной точкой эффективности в исследовании стало изменение концентрации гемоглобина. Вторичные конечные точки эффективности включали изменение количества тромбоцитов, объема селезенки, печени, а также динамику специфической инфильтрации костного мозга (КМ) и развитие асептических некрозов головок бедренных костей по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [12]. Безопасность оценивали по часто-

Информация об авторах / Information about the authors

Данилова Олеся Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, зав. отд-нием гематологии и химиотерапии №2 с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБОУ ВО СамГМУ

Хайретдинов Раис Кэдусович – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, зав. курсом гематологии ФГБОУ ВО СамГМУ

Маркова Оксана Анатольевна – рук. отд. научной экспертизы и фармаконадзора АО «ГЕНЕРИУМ»

Зуев Евгений Васильевич – рук. группы научно-медицинской экспертизы и клинической разработки АО «ГЕНЕРИУМ»

Борозинец Антон Юрьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. маркетинга и продвижения препаратов онкогематологического направления АО «ГЕНЕРИУМ»

Olesya E. Danilova. ORCID: 0000-0002-4322-0447

Rais K. Khairtdinov. ORCID: 0000-0002-7983-642X

Oksana A. Markova. ORCID: 0000-0002-1179-3881

Evgene V. Zuev. ORCID: 0000-0001-5519-8358

Anton Iu. Borozinets. ORCID: 0000-0002-4863-8471

те развития нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ (СНЯ), связанных с применением препарата, на основании субъективных жалоб, данных дневников пациентов, физического осмотра, оценки параметров жизненно важных функций, результатов лабораторных и инструментальных исследований, частоте образования АЛА к имиглюцеразе с нейтрализующей активностью, подтвержденной повторным исследованием.

Для проведения статистического анализа использован язык программирования статистических расчетов R версии 4.3.3 (2024-02-29). За уровень статистической значимости принято значение $p < 0,05$. Из-за малых размеров групп расчет 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего проводили с использованием функции t -распределения для выбранного уровня ошибки I рода α (5%), а расчет 95% ДИ для долей осуществляли с использованием метода Вилсона с помощью пакета "binom" версии 1.1.1.1.

Распределение пациентов по значениям количественных показателей анализировали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Пациентов между группами и в динамике сравнивали с помощью двусторонних критериев. Для сравнений между группами по количественным показателям использовали критерий Стьюдента при нормальном распределении или критерий Уилкоксона при отличном от нормального распределения пациентов по значениям показателей.

Результаты

В исследование включен 31 пациент, в том числе 10 (32,7%) человек, перенесших спленэктомию, и 21 (67,7%) с интактной селезенкой. Демографические характеристики пациентов, данные об их массе тела и наличии костной патологии представлены в табл. 1.

Средняя продолжительность участия в исследовании для каждого пациента составила $379,7 \pm 66$ дней (около 54 нед). Медианные значения разовых доз биоаналога были одинаковы для пациентов с интактной селезенкой и перенесших спленэктомию и составили 1200 [1200; 1600] ЕД.

Количество инфузий за период исследования для пациентов с интактной селезенкой составило 24 [13; 27], тогда как для пациентов после спленэктомии оно было в 2 раза меньше – 12,5 [11; 13], что обусловлено преимущественным введением исследуемого препарата 1 раз в месяц в данной группе.

Анализ параметров эффективности

Первичная конечная точка

Зарегистрированные значения концентрации гемоглобина у пациентов с интактной и удаленной селезенкой исходно и на визите завершения исследования представлены на рис. 1.

Концентрация гемоглобина на визите 1 в обеих группах пациентов находилась в пределах референсных значений и была сопоставимой. У пациентов с сохраненной селезенкой она была несколько выше на визите завершения исследования по сравнению с исходными данными, однако статистически значимой динамики среднего показателя концентрации гемоглобина между завершающим визитом и исходным уровнем не обнаружено. В группе пациентов после спленэктомии также не обнаружено статистически значимой динамики концентрации гемоглобина между завершающим визитом и исходным уровнем.

Вторичные конечные точки

Проведенный анализ данных по изменению количества тромбоцитов на визите завершения исследования относи-

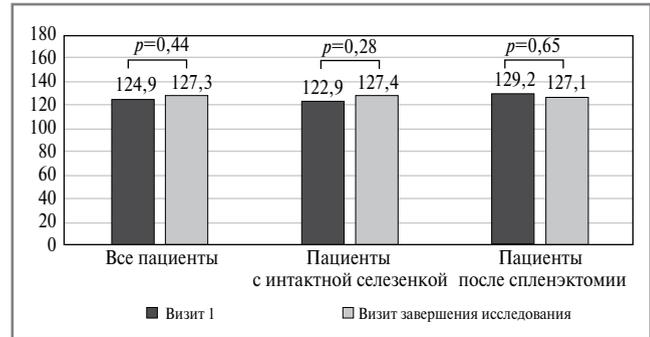


Рис. 1. Динамика концентрации гемоглобина (г/л) у пациентов в исследовании.

Fig. 1. Trends in hemoglobin level (g/L) in the study patients.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Table 1. Baseline patient characteristics

Параметры	Пациенты с интактной селезенкой (n=21)	Пациенты после спленэктомии (n=10)
Возраст, лет, $M \pm SD$	34 \pm 11	41,9 \pm 9,4
Масса тела, кг, $M \pm SD$	74,23 \pm 11,12	71,6 \pm 17,3
Мужчины, абс. (%) [95% ДИ]	11 (52,4) [0,3–0,74]	5 (50) [0,24–0,76]
Женщины, абс. (%) [95% ДИ]	10 (47,6) [0,26–0,7]	5 (50) [0,24–0,76]
Европеоидная раса, абс. (%) [95% ДИ]	21 (100) [0,81–1,0]	9 (90) [0,54–0,99]
Азиатская раса, абс. (%) [95% ДИ]	–	1 (10) [0,1–0,46]
Возраст диагностирования БГ, лет, $M \pm SD$	16,5 \pm 14,4	13,9 \pm 8,5
Число пациентов с остеонекрозами бедренных костей, абс. (%) [95% ДИ]	7 (33) [15–57]	3 (30) [8–65]
Число пациентов с асептическими некрозами головок бедренных костей	–	4 (40) [14–73]

тельно исходного уровня показал, что в общей группе за счет спленэктомированных пациентов отмечена тенденция к увеличению количества тромбоцитов в ходе проводимого лечения до $189,1 \times 10^9/\text{л}$; $p=0,1$. В группе пациентов после спленэктомии также отмечена тенденция к увеличению количества тромбоцитов до $247,2 \times 10^9/\text{л}$; $p=0,08$. В группе пациентов с интактной селезенкой на завершающем визите статистически значимой динамики количества тромбоцитов не выявлено (рис. 2).

Анализ данных показал, что в общей группе пациентов (в популяции полного анализа) статистически значимой динамики объема печени между визитом завершения исследования $2090,7$ ($1798,6$ – $2382,9$) см^3 и исходным уровнем $2058,3$ (1771 – $2345,7$) см^3 не выявлено. В группе пациентов

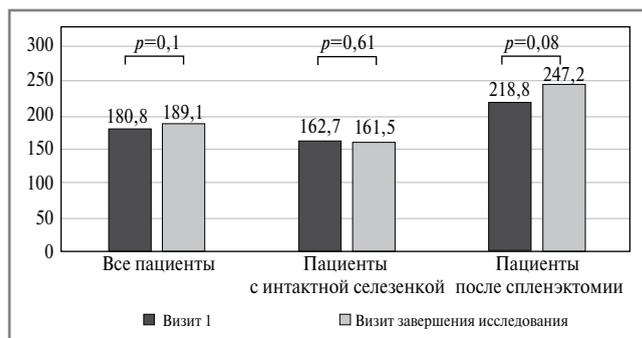


Рис. 2. Изменение количества тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) у пациентов в исследовании.

Fig. 2. Change in platelet count ($\times 10^9/\text{L}$) in study patients.

Таблица 2. Распространенность инфильтрации КМ у пациентов в исследовании

Table 2. Prevalence of bone marrow infiltration in study patients

Группа	Все пациенты (n=31)	Пациенты с интактной селезенкой (n=21)	Пациенты после спленэктомии (n=10)
Визит 1	4 [3; 4]	3 [3; 4]	4 [3; 25; 4]
Визит завершения исследования	4 [3; 4]	4 [2,5; 4]	4 [3; 25; 4]

Примечание. Данные представлены в виде средней (95% ДИ), инфильтрацию КМ оценивали в баллах.

с сохраненной селезенкой изменения объема печени были статистически не значимы и составили 2335,4 (1710,4–2960,5) см^3 на визите 1 и 2264,3 (1685,8–2842,8) см^3 на визите завершения исследования; $p=0,21$. Вместе с тем в группе пациентов после спленэктомии объем печени был меньше, чем в первой, составив 1848,8 (1621,1–2064,5) см^3 на визите 1 и 1938,8 (1599,4–2278,3) см^3 на визите завершения исследования. Динамика объема печени в данной группе была также статистически не значимой; $p=0,65$.

По результатам МРТ у пациентов с сохраненной селезенкой среднее значение ее объема в ходе исследования составило 895,3 (139,4–1651,1) см^3 на визите 1 и 838,1 (91,7–1584,5) см^3 на визите завершения исследования. Уменьшение объема селезенки по сравнению с данными, полученными на визите 1, составило -5,4 (-14,5–3,7)%, выявленные изменения были статистически не значимыми; $p=0,21$.

Анализ на завершающем визите распространенности инфильтрации КМ по данным МРТ выявил отсутствие статистически значимых изменений в сравнении с исходными данными (табл. 2).

В исследование включены 4 (13%) пациента с асептическими некрозами головок бедренных костей. У 1 (25%) человека зарегистрирован асептический некроз головки левой бедренной кости, у 1 (25%) – правой бедренной кости, у 2 (50%) – двусторонние асептические некрозы. Развитие ранее не диагностированного асептического некроза головок бедренных костей в период исследования не отмечено.

В процессе исследования у подавляющего большинства пациентов не выявлено увеличения распространенности

инфильтрации КМ бедренных костей и не отмечено увеличения доли пациентов с асептическими некрозами головок бедренных костей, что может свидетельствовать в пользу стабильности течения заболевания.

Концентрация гликозилсфингозина в группе пациентов с интактной селезенкой на визите 1 составила 257,8 нг/мл (165,8–349,9), а на визите завершения исследования – 242,7 нг/мл (129,7–355,7). Динамика показателя была статистически не значимой; $p=0,34$. В группе пациентов после спленэктомии на визите 1 концентрация гликозилсфингозина составила 251,7 нг/мл (69,3–434,2), а на завершающем визите – 186,3 нг/мл (85,2–287,5), однако данные изменения концентрации гликозилсфингозина также не были статистически значимыми; $p=0,69$.

Анализ безопасности

В ходе исследования у 16 пациентов старше 18 лет зарегистрировано по крайней мере одно НЯ, а всего у них отмечено 32 НЯ. У 12 пациентов зарегистрировано 20 (62,5%) НЯ легкой степени тяжести, у 9 – 10 (31,25%) НЯ средней степени тяжести, у 2 – 2 (6,25%) НЯ тяжелой степени тяжести. В исследовании выявлена одна НР на фоне применения исследуемого препарата – повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) легкой степени (до 41 ЕД/л). Данная НР имела возможную связь с применением препарата, однако к моменту завершения исследования активность АЛТ находилась в пределах нормальных значений.

В исследовании выявлено только 2 СНЯ у двоих пациентов: самопроизвольный аборт ($n=1$), лечение исследуемым препаратом не прекращалось; депрессия ($n=1$), потребовавшая проведения медикаментозного лечения, при этом терапия исследуемым препаратом не прекращалась. Данные СНЯ не были связаны с применением биоаналога имиглюцерасы и разрешились без последствий.

Анализ иммуногенности показал исходное наличие АЛА у 5 (16,7%) из 30 обследованных пациентов. На момент завершения исследования АЛА обнаружены только у 3 (10%) пациентов, из которых 2 имели АЛА исходно, а у 1 АЛА появились впервые. У 4 (13,3%) пациентов АЛА носили преходящий (транзиторный) характер, из которых у 3 (10%) АЛА детектировались только на визите 1, у 1 (3,3%) – только на визите 4. Обнаруженные АЛА относились к классу иммуноглобулина G.

Выявленные АЛА регистрировались в невысоком титре, не характеризовались нейтрализующей активностью и не влияли на эффективность проводимого лечения.

Обсуждение

В результате проведенного наблюдательного исследования получена дополнительная информация об эффективности и безопасности биоаналога имиглюцерасы (препарата Глуразим®) у пациентов с БГ I типа, использовавшегося в соответствии с утвержденной инструкций по медицинскому применению в условиях реальной клинической практики. В ходе проведенного исследования не выявлено статистически значимых изменений концентрации гемоглобина (первичной конечной точки), а также вторичных конечных точек (количества тромбоцитов, объема селезенки и печени, распространенности инфильтрации КМ, числа пациентов с асептическими некрозами головок бедренных костей). Вместе с тем отмечена тенденция к увеличению количества тромбоцитов в общей группе до $189,1 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,1$), а также в группе спленэктомированных пациентов до $247,2 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,08$). В ходе исследования установлено, что долготерочная ЗФТ позволяет контролировать стабиль-

ную активность БГ в течение всего периода наблюдения. Не выявлено отрицательной динамики основных гематологических, висцеральных и костно-суставных проявлений заболевания. В группе пациентов после спленэктомии размеры печени были меньше, чем у больных с интактной селезенкой на фоне лечения. Полученные данные согласуются с результатами длительных наблюдательных исследований Международного регистра пациентов с БГ (International Collaborative Gaucher Group – ICGG) [13, 14].

По результатам исследования не отмечено увеличения распространенности специфической инфильтрации КМ и развития новых асептических некрозов головок бедренных костей, что подтверждает эффективность проводимой ЗФТ в аспекте предотвращения необратимых осложнений со стороны костно-суставной системы, в том числе у пациентов, перенесших спленэктомию [15].

В ходе исследования зафиксирована только одна лабораторная НР в виде повышения активности АЛТ легкой степени, которая самостоятельно разрешилась и не потребовала коррекции лечения. Выявленные АЛА у 10% пациентов на завершающем визите были в невысоком титре, без нейтрализующей активности и не влияли на эффективность проводимого лечения.

Схожие результаты зафиксированы в клиническом исследовании по оценке эффективности и безопасности биоаналогичного препарата Глуразим в сравнении с референтным препаратом у пациентов с БГ I типа [11].

Из недостатков исследования можно отметить несравнительный дизайн, ограниченное число пациентов в связи с орфанным характером заболевания, невысокую комплаентность некоторых больных в соблюдении режима введения препарата.

Эффективное лечение рекомбинантной глюкоцереброзидазой приводит к стабилизации течения заболевания, увеличению продолжительности и качества жизни больных БГ [16]. Развитие биотехнологий и создание высокоэффективных биоаналогичных лекарственных препаратов отечественного производства повышают доступность лечения и расширяют сферу их применения у пациентов с редкими заболеваниями [17, 18].

Заключение

При анализе результатов долгосрочной ЗФТ БГ биоаналогом имиглюцеразы зарегистрированы стабильная активность и отсутствие отрицательной динамики основных гематологических, висцеральных и костных проявлений заболевания как в группе спленэктомированных пациентов, так и среди больных с интактной селезенкой. В исследовании продемонстрированы хороший профиль безопасности, переносимости и низкая иммуногенность исследуемого препарата Глуразим®. Полученные результаты о стабильном течении БГ на фоне применения имиглюцеразы и ее биоаналога соотносятся с результатами предшествующих предре-

гистрационных клинических исследований, а также международных наблюдательных исследований. Дальнейшие исследования позволят получить дополнительные данные о результатах применения биоаналога имиглюцеразы в большей популяции пациентов с БГ.

Раскрытие интересов. Е.А. Лукина, Р.В. Пономарев, Г.Н. Салогуб, В.А. Безруких, Е.В. Сайфуллина, И.Л. Давыдкин, С.А. Волкова, Т.В. Шелехова, М.В. Косинова, Е.В. Васильев, Е.Г. Кириллова, О.Е. Данилова, Р.К. Хайретдинов участвуют в клинических и наблюдательных исследованиях, проводимых АО «ГЕНЕРИУМ». О.А. Маркова, Е.В. Зувев, А.Ю. Борозинец являются сотрудниками АО «ГЕНЕРИУМ».

Disclosure of interest. E.A. Lukina, R.V. Ponomarev, G.N. Salogub, V.A. Bezrukikh, E.V. Saifullina, I.L. Davydkin, S.A. Volkova, T.V. Shelekhova, M.V. Kosinova, E.V. Vasiliev, E.G. Kirillova, O.E. Danilova, R.K. Khairtdinov participate in clinical and observational studies conducted by GENERIUM JSC. O.A. Markova, E.V. Zuev, A.Iu. Borozinets are employees of GENERIUM JSC.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование проведено при поддержке АО «ГЕНЕРИУМ».

Funding source. The study was conducted with the support of JSC GENERIUM.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Межвузовского комитета по этике (протокол №07-19 от 18.07.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee of Interuniversity Ethics Committee (protocol No. 07-19 dated 18.07.2019). The approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АЛА – антилекарственные антитела
АЛТ – аланинаминотрансфераза
БГ – болезнь Гоше
ДИ – доверительный интервал
ЗФТ – заместительная ферментная терапия
КМ – костный мозг

МРТ – магнитно-резонансная томография
НР – нежелательная реакция
НЯ – нежелательное явление
ICGG (International Collaborative Gaucher Group) – Международный регистр пациентов с БГ

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mistry PK, Lopez G, Schiffmann R, et al. Gaucher disease: Progress and ongoing challenges. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1-2):8-21. DOI:10.1016/j.ymgme.2016.11.006
- Пономарев Р.В., Лукина Е.А. Болезнь Гоше: достижения и перспективы. *Терапевтический архив.* 2021;93(7):830-6 [Ponomarev RV, Lukina EA. Gaucher disease: achievements and prospects. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(7):830-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.07.200912
- Лукина Е.А., Пономарев Р.В., Сысоева Е.П. Болезнь Гоше у взрослых: диагностика, лечение и мониторинг // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Т. 1. М.: Издательский дом «Практика» [Lukina EA, Ponomarev RV, Sysoeva EP. Bolezn' Goshe u vzroslykh: diagnostika, lechenie i monitoring. In: *Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniia zabolevaniia sistemy krovi.* T. 1. Moscow: Izdatel'skii dom "Praktika" (in Russian)].
- Пономарев Р.В. Динамика лабораторных показателей, отражающих функциональную активность макрофагальной системы, у пациентов с болезнью Гоше I типа на фоне патогенетической терапии. Дис... канд. мед. наук. М. 2020 [Ponomarev RV. Dinamika laboratornykh pokazatelei, otrazhaiushchikh funktsional'nuiu aktivnost' makrofagal'noi sistemy, u patientsov s bolezn'iu Goshe I tipa na fone patogeneticheskoi terapii. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow. 2020 (in Russian)].
- Пономарев Р.В., Лукина К.А., Сысоева Е.П., и др. Поддерживающий режим заместительной ферментной терапии у взрослых больных болезнью Гоше I типа: предварительные результаты. *Гематология и трансфузиология.* 2019;64(3):331-41 [Ponomarev RV, Lukina KA, Sysoeva EP, et al. Reduced dosing regimen of enzyme replacement therapy in adult patients with type i gaucher disease: preliminary results. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2019;64(3):331-41 (in Russian)]. DOI:10.35754/0234-5730-2019-64-3-331-341
- Пономарев Р.В., Лукина Е.А. Заместительная ферментная терапия у взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа: история вопроса. *Терапевтический архив.* 2019;91(7):127-31 [Ponomarev RV, Lukina EA. Enzyme replacement therapy in adult patients with type I Gaucher disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(7):127-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.07.000327
- Elstein D, Zimran A. Review of the safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. *Biologics.* 2009;3:407-17. DOI:10.2147/btt.2009.3497
- Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood.* 2011;118(6):1463-71. DOI:10.1182/blood-2011-04-308890
- Лукина Е.А. Болезнь Гоше (10 лет спустя). М.: Практическая медицина, 2021 [Lukina EA. Bolezn' Goshe (10 let spustia). Moscow: Prakticheskaiia meditsina, 2021 (in Russian)].
- Фитилев С.Б., Возжаев А.В., Шкрёбнева И.И., и др. Результаты открытого рандомизированного сравнительного перекрестного клинического исследования I фазы по оценке безопасности и фармакокинетики препарата Глуразим (имиглюцераза) в сравнении с референтным препаратом у здоровых добровольцев. *Онкогематология.* 2019;14(4):73-83 [Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebneva II, et al. Results of a phase I open randomized comparative crossover clinical trial to assess the safety and pharmacokinetics of Glurazyme® (imiglucerase) in comparison with the reference product in healthy volunteers. *Oncohematology.* 2019;14(4):73-83 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2019-14-4-73-83
- Сысоева Е.П., Пономарев Р.В., Лукина К.А., и др. Оценка эффективности и безопасности биоаналогичного препарата Глуразим (имиглюцераза) у больных болезнью Гоше I типа. *Гематология и трансфузиология.* 2020;65(1):8-23 [Sysoeva EP, Ponomarev RV, Lukina KA, et al. Evaluation of the efficacy and safety of the biosimilar drug Glurazyme (imiglucerase) in patients with Gaucher disease type 1. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2020;65(1):8-23 (in Russian)]. DOI:10.35754/0234-5730-2020-65-1-8-23
- Соловьёва А.А., Лукина К.А., Яцык Г.А. Лучевая семиотика поражений костно-суставной системы при болезни Гоше I типа: современный взгляд. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2019;100(1):15-26 [Soloveva AA, Lukina KA, Yatsyk GA. Radiation Semiotics of Osteoarticular Involvement in Gaucher Disease Type I: a Modern View. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2019;100(1):15-26 (in Russian)]. DOI:10.20862/0042-4676-2019-100-1-15-26
- Weinreb NJ, Camelo JS Jr, Charrow J, et al. Gaucher disease type 1 patients from the ICGG Gaucher Registry sustain initial clinical improvements during twenty years of imiglucerase treatment. *Mol Genet Metab.* 2021;132(2):100-11. DOI:10.1016/j.ymgme.2020.12.295
- Mistry PK, Batista JL, Andersson HC, et al. Transformation in pretreatment manifestations of Gaucher disease type 1 during two decades of alglucerase/imiglucerase enzyme replacement therapy in the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. *Am J Hematol.* 2017;92(9):929-39. DOI:10.1002/ajh.24801
- Лукина К.А., Февралева И.С., Сысоева Е.П., и др. Характеристика генотипов пациентов с болезнью Гоше I типа в Российской Федерации. *Терапевтический архив.* 2013;85(7):72-5 [Lukina KA, Fevrалеva IS, Sysoeva EP, et al. Characterization of the genotypes of patients with Gaucher disease type 1 in the Russian Federation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2013;85(7):72-5 (in Russian)].
- Serratrice C, Carballo S, Serratrice J, Stirnemann J. Imiglucerase in the management of Gaucher disease type 1: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid.* 2016;11:37-47. DOI:10.2147/CE.S93717
- Белогурова М.Б., Диникина Ю.В., Кудлай Д.А., Борозинец А.Ю. Болезнь Гоше у детей: что изменилось в XXI веке. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО).* 2019;6(4):19-24 [Belogurova MB, Dinikina YuV, Kudlay DA, Borozinets AYU. Gaucher disease in children: what has changed in the 21st century. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2019;6(4):19-24 (in Russian)]. DOI:10.21682/2311-1267-2019-6-4-19-24
- Смирнов В.В., Петухова О.А., Филатов А.В., и др. Исследование фармакокинетики биотехнологических препаратов на примере моноклональных антител. Биопрепараты. *Профилактика, диагностика, лечение.* 2023;23(2):173-80 [Smirnov VV, Petukhova OA, Filatov AV, et al. Studying the pharmacokinetics of biotechnological medicinal products on the example of monoclonal antibodies. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2023;23(2):173-80 (in Russian)]. DOI:10.30895/2221-996X-2023-23-2-173-180

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.01.2025



OMNIDOCTOR.RU