

Исх № В-1858–2023 от 08. 08.2023  
На Вх. № Б-488-2023 от 14.07.2023

Президенту Всероссийского  
общества гемофилии  
Жулеву Юрию Александровичу  
125167, г. Москва, Нарышкинская аллея,  
дом 5, строение 2

**Уважаемый Юрий Александрович,**

В ответ на Ваш запрос в адрес компании-разработчика исследуемого генотерапевтического лекарственного препарата ANB-010 (препарат, исследуемый препарат ANB-010) для терапии гемофилии А, сообщаем следующее.

#### **Как работает разрабатываемый препарат?**

Новый генотерапевтический препарат для лечения гемофилии А представляет собой вектор на основе капсида (система доставки) аденоассоциированного вируса (AAV). Он содержит экспрессионную кассету — синтетический фрагмент ДНК, кодирующий терапевтический ген человеческого фактора свертываемости крови VIII (FVIII). При внутривенном введении такого генотерапевтического препарата рекомбинантные вирусные частицы AAV, содержащие экспрессионную кассету, кодирующую ген FVIII, проникают в целевые клетки, что приводит к стабильной экспрессии гена FVIII и продукции соответствующего белка. Таким образом происходит восстановление процесса свёртывания крови<sup>1</sup>. Предполагается, что однократного внутривенного введения генотерапевтического препарата на основе AAV будет достаточно для долговременной стабильной экспрессии гена FVIII, продукции соответствующего белка и восстановления гемостаза у пациентов с дефицитом эндогенного фактора VIII.

#### **Какой именно аденоассоциированный вирус выбран и почему?**

В качестве средства доставки исследуемого препарата ANB-010 используется рекомбинантный аденоассоциированный вирусный вектор (rAAV). Рекомбинантные аденоассоциированные вирусные векторы (rAAV) на данный момент являются одним из наиболее удобных инструментов для *in vivo* генной терапии наследственных заболеваний, что обусловлено целым рядом преимуществ. Во-первых, rAAV не связаны с патогенезом каких-либо заболеваний у человека. Во-вторых, rAAV обладают довольно низкой иммуногенностью по сравнению с другими известными вирусными векторами. Кроме того, поскольку рекомбинантные AAV не содержат вирусных генов, необходимых для репликации и сборки вируса, rAAV являются безопасной системой доставки для генной терапии *in vivo*. На данный момент векторы на основе rAAV занимают лидирующее место в технологии генной терапии *in vivo*<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Frank W. G. Leebeek, Wolfgang Miesbach; *Gene therapy for hemophilia: a review on clinical benefit, limitations, and remaining issues.* (Генная терапия гемофилии: обзор клинической пользы, ограничений и остающихся вопросов.) *Blood* 2021; 138 (11): 923–931. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.201900377>

<sup>2</sup> Wang, D., Tai, P.W.L. & Gao, G. *Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery* (Аденоассоциированный вирусный вектор как платформа для доставки генной терапии). *Nat Rev Drug Discov* 18, 358–378 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0012-9>

**Какой метод и форма введения препарата?**

Форма введения препарата — однократная внутривенная инфузия.

**Какие предполагаются возможные побочные эффекты?**

Ожидается, что исследуемый препарат ANB-010 будет обладать благоприятным профилем безопасности. Его применение может сопровождаться развитием спектра нежелательных явлений, характерных для генотерапевтических препаратов на основе AAV, таких как, в частности, повышение активности печеночных ферментов («трансаминит»), иммунологические реакции (связанные с иммунным ответом на вектор AAV), инфузионные реакции. При разработке были учтены потенциальные возможности снижения риска развития и/или интенсивности некоторых характерных при генной терапии побочных эффектов. Наблюдение за пациентами, включенными в клиническое исследование (ANB-010-1/EDELWEISS “Оценка безопасности, фармакодинамики, биораспределения, иммуногенности и эффективности препарата ANB-010 у пациентов с гемофилией А” (-далее КИ)), будет осуществляться на протяжении не менее 60 месяцев (5 лет) после однократной инфузии исследуемого препарата ANB-010.

**В чем особенность разрабатываемого препарата?**

Генотерапевтический вектор в основе ANB-010 разработан таким образом, чтобы обеспечить наилучшее соотношение эффективности и безопасности и реализует наиболее перспективный подход к лечению гемофилии А. Предполагается, что одной внутривенной инъекции будет достаточно для достижения долговременного стабильного терапевтического эффекта. Оригинальность AAV вектора достигается кодон-оптимизацией гена FVIII, обеспечивающей высокий уровень экспрессии фактора VIII, а также модификациями аминокислотной последовательности FVIII, делающими потенциально возможным повышенный уровень секреции из целевых клеток в кровь. Важно отметить, что в экспрессионной кассете в составе генотерапевтического вектора ANB-010 используется короткий синтетический тканеспецифичный печеночный промотор, ограничивающий экспрессию терапевтического трансгена FVIII целевой тканью, что призвано обеспечить высокий профиль безопасности препарата.

**На какой стадии разработка препарата?**

Работа над исследуемым препаратом ведется с начала 2018 года, первые эксперименты по оценке эффективности на животных были начаты в 2019. К середине 2019 года был получен первый прототип исследуемого препарата, которые в дальнейшем совершенствовались.

В 2022 закончен этап доклинической разработки и началась стадия подготовки к клиническим исследованиям с участием пациентов.

26 мая 2023 года Министерство Здравоохранения России выдало разрешение на проведение клинического исследования ANB-010-1/EDELWEISS “Оценка безопасности, фармакодинамики, биораспределения, иммуногенности и эффективности препарата ANB-010 у пациентов с гемофилией А” (<https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=6f9111c4-2ee5-4441-92c9-cad6d1b55408&CIPermGUID=dd63ff52-84eb-4b81-a9a6-bc6500f2cab8>). На данный момент (август 2023 года) открыт набор участников, подробная информация о статусе исследования, критериях включения и невключения, городах, в которых планируется проведение исследования, и другая дополнительная

информация размещена на информационном портале ct.biocad.ru (<https://ct.biocad.ru/nozology/anb-010-1edelweiss>).

### **Какие результаты исследований на животных?**

Проведенные доклинические испытания включали исследования эффективности, биораспределения, риска для окружающей среды, безопасности, местнораздражающего действия, иммуногенности, генотоксичности. Исследование эффективности проводилось на мышах с выключенным геном FVIII, что воспроизводит заболевание гемофилией А у человека. Оценку проводили по времени кровотечения и объему кровопотери. В рамках доклинического исследования также оценивались активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и концентрация VIII фактора свертывания крови. При однократном внутривенном введении для всех животных, получивших исследуемый препарат ANB-010, было показано улучшение оцениваемых параметров, в сравнении с животными, получавшими плацебо. У всех леченных животных наблюдалась наработка FVIII в целевом органе – печени. В ходе исследования безопасности не было показано негативного действия препарата на органы и системы внутренних органов экспериментальных животных. На основании полученных экспериментальных данных была определена доза для первого введения человеку.

### **Какой дизайн клинического исследования в целом?**

26.05.2023 было получено разрешение на проведение клинического исследования ANB-010-1/ EDELWEISS "Двухэтапное открытое исследование безопасности, фармакодинамики, биораспределения, иммуногенности и эффективности препарата ANB-010 при его однократном введении субъектам с гемофилией А" (КИ, клиническое исследование) от Министерства здравоохранения Российской Федерации (<https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=6f9111c4-2ee5-4441-92c9-cad6d1b55408&CIPermGUID=dd63ff52-84eb-4b81-a9a6-bc6500f2cab8>)). В настоящее время клиническое исследование находится на этапе набора пациентов. КИ проводится в соответствии со всеми локальными регуляторными требованиями и международными стандартами и предполагает изучение безопасности, фармакодинамики и эффективности препарата ANB-010 у взрослых пациентов мужского пола с гемофилией А.

Проведение КИ планируется в исследовательских центрах Москвы, Санкт-Петербурга, Кирова, Новосибирска, Самары, Уфы, Челябинска, Кемерово, Сыктывкара, Екатеринбурга, Нижнего Новгорода (полный перечень исследовательских центров представлен ниже). При необходимости по согласованию с врачом-исследователем и в случае согласия участника, ему могут быть предоставлены транспортные услуги для осуществления соответствующих поездок в рамках участия в КИ, а также услуги проживания. Компенсация расходов на транспорт / проживание, связанных с участием в КИ исследуемого препарата ANB-010, обеспечивается АО «БИОКАД».

Продолжительность клинического исследования для пациента — минимум 5 лет.

В клиническое исследование будут включаться взрослые пациенты мужского пола, соответствующие критериям отбора (полный перечень критериев указан ниже).

### Что будет считаться положительным результатом?

Исследуемый препарат ANB-010 является инновационным генотерапевтическим лекарственным средством и представляет собой исследуемый препарат на основе аденоассоциированного вирусного вектора 6 серотипа (AAV6), предназначенный для доставки копии гена, кодирующего FVIII. На сегодняшний день имеются данные многолетнего наблюдения за пациентами<sup>3</sup>, у которых уже на первом году после применения подобных генотерапевтических препаратов полностью прекратились кровотечения, а также не возникла потребность в профилактическом применении концентратов факторов свертывания крови. Достигнутый эффект стабильно сохраняется в течение длительного времени. Особенности препарата ANB-010 позволяют предположить, что результаты его использования у пациентов не будут уступать по эффективности аналогам.

### Как будет оцениваться безопасность и эффективность?

Эффективность исследуемого препарата ANB-010 в рамках клинического исследования будет оцениваться на основании данных активности FVIII, частоты кровотечений, потребности и частоты применения концентратов FVIII, а также оценки опросников качества жизни. С целью контроля эффективности будут учтены анамнестические данные о частоте кровотечений у субъектов, включенных в клиническое исследование, и потребность этих субъектов в заместительной терапии.

Безопасность исследуемого препарата ANB-010 будет оцениваться на основании анализа данных о зарегистрированных нежелательных явлениях. В течение всего клинического исследования будет производиться мониторинг клинического состояния участников, а также лабораторные и инструментальные исследования.

### Какие критерии включения и невключения в клиническое исследование?

Участие в клиническом исследовании смогут принять пациенты мужского пола как из Российской Федерации, так и из других стран, соответствующие критериям отбора.

Основные критерии включения:

- Достигли возраста 18 лет и старше.
- Имеют подтвержденный диагноз гемофилии А с документально подтвержденным уровнем эндогенной активности FVIII  $\leq 1\%$  в анамнезе и  $\leq 2\%$  на скрининге<sup>4</sup>.
- Не имеют ингибитора к FVIII на скрининге (наличие ингибитора считается подтвержденным при титре ингибитора  $\geq 0,6$  БЕ) и в анамнезе.
- Получали концентраты FVIII на протяжении как минимум 150 дней на момент скрининга.

Основные критерии невключения:

- Применение в анамнезе любого генотерапевтического препарата.

<sup>3</sup> 4 года наблюдения за другим генотерапевтическим препаратом для гемофилии А.

<https://investors.biomarin.com/2023-01-08-BioMarin-Announces-Stable-and-Durable-Annualized-Bleed-Control-for-ROCTAVIAN-TM-in-Largest-Phase-3-Gene-Therapy-Study-in-Adults-with-Severe-Hemophilia-A-134-Participant-Study-Met-All-Primary-and-Secondary-Efficacy-Endpoints-at-3-Year-Analysis>

<sup>4</sup> Скрининг — это определенный временной период, направленный на оценку возможности участия в клиническом исследовании субъекта согласно критериям отбора по результатам диагностических процедур и консультаций специалистов

- Применение эмицизумаба<sup>5</sup> не менее чем за 6 месяцев до даты подписания Информированного согласия.
- Диагноз ВИЧ-инфекции.
- Диагноз гепатита В (положительный тест на HbsAg, Anti-HBc<sub>or</sub> (суммарные) или ДНК ВГВ).
- Диагноз гепатита С (определяемая HCV РНК на скрининге или применение противовирусной терапии гепатита С на скрининге. Пациент, получавший противовирусную терапию, может быть включен в исследование через 12 недель после ее завершения, при достижении устойчивого вирусологического ответа, SVR12: отрицательный тест на РНК ВГС через 12 недель после окончания противовирусной терапии).
- Наличие других болезней крови и кроветворных органов, кроме гемофилии А.
- Известная аллергия или непереносимость концентратов FVIII и глюкокортикоидов.
- Острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, а также другие тромбозы, которые повышают риски участия в исследовании.
- Заболевания печени любой этиологии.
- Наличие заболеваний, сопровождающихся выраженной иммуносупрессией.
- Алкогольная или наркотическая зависимость.

Врач-исследователь расскажет потенциальному участнику о других критериях отбора и противопоказаниях к участию в данном клиническом исследовании.

Обращаем Ваше внимание, что набор пациентов в клиническое исследование осуществляется в исследовательском центре, а именно: врач-исследователь из одобренного исследовательского центра принимает решение о включении пациента в клиническое исследование по результатам скрининговых обследований. Планируется проведение клинического исследования в перечисленных ниже исследовательских центрах.

Исследовательский центр	Адрес
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации», клиничко-диагностическое отделение гематологии и нарушений гемостаза	125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение травматологии и реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией	125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы	125284, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 5

<sup>5</sup> *Международное непатентованное наименование Эмицизумаб — лекарственный препарат для лечения гемофилии А*

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации	197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»	193024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»	610027, г. Киров, ул. Красноармейская, д. 72
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации»	443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации	450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3
Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1»	620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»	630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения "Челябинская областная клиническая больница"	454048, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70
Государственное автономное учреждение здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева»,	650066, Кемеровская область - Кузбасс, г. Кемерово, проспект Октябрьский, д. 22
Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 37»	191186, г. Санкт-Петербург, ул. Гороховая, д. 6 лит. А
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ленинградская областная клиническая больница	194291, г. Санкт-Петербург, пр. Луначарского, д. 45 корп. 2 лит. А.

Государственное учреждение «Коми республиканский онкологический диспансер»	167904, Республика Коми, г. Сыктывкар, пгт. Краснозатонский, Нювчимское шоссе, д. 46
Общество с ограниченной ответственностью «МЕДИС»	603137, г. Нижний Новгород, ул. Тропинина, д. 4 А, пом. П 1

Получить актуальную информацию о клиническом исследовании № ANB-010-1/EDELWEISS "Двухэтапное открытое исследование безопасности, фармакодинамики, биораспределения, иммуногенности и эффективности препарата ANB-010 при его однократном введении субъектам с гемофилией А" (ANB-010 (АО „БИОКАД“, Россия)) можно на сайте [st.biocad.ru](http://st.biocad.ru) или по телефону горячей линии 8-800-511-00-37.

С уважением,  
Заместитель генерального директора по клинической разработке и исследованиям  
Линькова Юлия Николаевна

