

Исх № В-1196–2023 от 24.05.2023
На Вх. № Б-363-2023 от 18.05.2023

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-002 (препарат, исследуемый препарат ANB-002) для терапии гемофилии В, сообщаем следующее.

Как работает разрабатываемый препарат?

Новый генотерапевтический препарат для лечения гемофилии В 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 IX (FIX). При внутривенном введении такого генотерапевтического препарата рекомбинантные вирусные частицы AAV, содержащие экспрессионную кассету, кодирующую ген FIX, проникают в целевые клетки, что приводит к стабильной экспрессии гена FIX и продукции соответствующего белка. Таким образом происходит восстановление процесса свёртывания крови. Предполагается, что однократного внутривенного введения генотерапевтического препарата на основе AAV будет достаточно для долговременной стабильной экспрессии гена FIX, продукции соответствующего белка и восстановления гемостаза у пациентов с дефицитом эндогенного фактора IX.

Какой именно аденоассоциированный вирус выбран и почему?

В качестве средства доставки исследуемого препарата ANB-002 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*¹.

¹ 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?

В целом ожидается, что исследуемый препарат ANB-002 будет обладать благоприятным профилем безопасности. Его применение может сопровождаться развитием спектра нежелательных явлений, характерных для генотерапевтических препаратов на основе AAV5-серотипа, таких как повышение активности печеночных ферментов («трансаминит»), иммунологические реакции (связанные с иммунным ответом на вектор AAV5), инфузионные реакции. При этом ожидается, что учтенные аспекты в разработке препарата ANB-002, потенциально могут снизить риск развития и интенсивности некоторых побочных эффектов, характерных при применении генотерапевтических препаратов для лечения гемофилии. Наблюдение за пациентами, включенными в клиническое исследование, будет осуществляться на протяжении не менее 60 месяцев (5 лет) после однократной инфузии исследуемого препарата ANB-002.

В чем особенность разрабатываемого препарата?

Исследуемый препарат ANB-002 разработан таким образом, чтобы обеспечить наилучшее соотношение эффективности и безопасности. В исследуемом препарате ANB-002, разработанным компанией BIOCAD на основе AAV (AAV-FIX), предлагается новый и перспективный подход для лечения гемофилии В. Генная терапия с применением препарата ANB-002 предполагает одну внутривенную инъекцию для достижения долговременного стабильного терапевтического эффекта. Исследуемый генотерапевтический препарат ANB-002 сходен по механизму действия с препаратом HEMGENIX (CSL Behring, uniQure), но представляет собой следующий в классе (next-in-class) препарат с оригинальными свойствами. Оригинальность препарата ANB-002 обеспечивается уникальным модифицированным капсидом на основе AAV5, позволяющим проникать в целевые клетки, а также кодон-оптимизацией гена FIX, обеспечивающей высокий уровень экспрессии фактора IX. Важно отметить, что в экспрессионной кассете исследуемого препарата используется тканеспецифичный печеночный промотор, ограничивающий экспрессию терапевтического трансгена FIX 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 совершенствовали.

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

20 февраля 2023 года Минздрав России выдал разрешение на проведение клинического исследования ANB-002-1/SAFRAN. На данный момент (май 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-002-1safran) (<https://ct.biocad.ru/nozology/anb-002-1safran>).

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 FIX, что воспроизводит заболевание гемофилией В у человека. Оценку проводили по времени кровотечения и объему кровопотери при проведении эксперимента. В рамках исследования также оценивались активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и концентрация IX фактора свертывания крови. При однократном внутривенном введении у всех животных, получивших исследуемый препарат ANB-002, в крови обнаруживался FIX человека, начиная с 3-й недели эксперимента. Полученные результаты показали значимое снижение времени кровотечения и объема кровопотери, а также значения АЧТВ у животных, которым был введен исследуемый препарат ANB-002, в сравнении с животными, получавшими плацебо. Исследование биораспределения проводили на двух видах животных: мышах с нокаутом гена FIX и кроликах. В ходе исследования было показано наличие экспрессии гена FIX человека в целевом органе (печени) экспериментальных животных после введения исследуемого препарата ANB-002. Оценку безопасности проводили на кроликах. В ходе исследования не было показано негативного действия препарата на органы и системы внутренних органов, не было отмечено изменений в месте введения препарата. По результатам исследования иммуногенности на мышах не было показано наличия антител к FIX в течение всего срока эксперимента (18 недель). В исследовании на клетках крови человека не было показано генотоксичности исследуемого препарата ANB-002. На основании полученных экспериментальных данных была определена доза для первого введения человеку.

Какой дизайн клинического исследования в целом?

20.02.2023 было получено разрешение на проведение клинического исследования ANB-002-1/SAFRAN "Открытое несравнительное исследование безопасности, фармакодинамики и эффективности препарата ANB-002 при его однократном введении в возрастающих дозах больным гемофилией В" (КИ, клиническое исследование) от Министерства здравоохранения Российской Федерации (Разрешение на проведение КИ (rosminzdrav.ru)). 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-002 у взрослых пациентов мужского пола с гемофилией В.

Проведение КИ планируется в исследовательских центрах Москвы, Санкт-Петербурга, Кирова, Новосибирска, Самары, Уфы, Челябинска, Кемерово, Сыктывкара, Нижнего Новгорода (полный перечень исследовательских центров представлен ниже). При необходимости по согласованию с врачом-исследователем и в случае согласия пациента, 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-002, обеспечивается АО "БИОКАД".

Продолжительность исследования для пациента — минимум 5 лет.

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

Что будет считаться положительным результатом?

Исследуемый препарат ANB-002 является инновационным генотерапевтическим лекарственным средством и представляет собой препарат на основе аденоассоциированного вирусного вектора 5 серотипа (AAV5), предназначенный для доставки копии гена, кодирующего FIX. На сегодняшний день имеются данные 8-летнего наблюдения за пациентами², у которых уже на первом году после применения подобных генотерапевтических препаратов полностью прекратились кровотечения, а также не возникла потребность в профилактическом применении концентратов FIX. Достигнутый эффект стабильно сохраняется, что позволяет предполагать возможность однократного введения ANB-002. Вышеуказанные данные позволяют ожидать аналогичных результатов после применения исследуемого препарата ANB-002.

Как будет оцениваться безопасность и эффективность?

Эффективность исследуемого препарата ANB-002 в рамках клинического исследования будет оцениваться на основании данных активности FIX, частоты кровотечений, потребности и частоты применения концентратов FIX, а также оценки опросников качества жизни. С целью контроля эффективности будут учтены анамнестические данные о частоте кровотечений у субъектов, включенных в исследование, и потребность этих субъектов в заместительной терапии.

Безопасность исследуемого препарата ANB-002 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 В: активность FIX $\leq 1\%$ или от $>1\%$ до $\leq 2\%$ при условии наличия как минимум 3 эпизодов спонтанных кровотечений на протяжении последних 52 недель на момент скрининга
- Не имеют ингибитора FIX
- Получали концентраты FIX на протяжении как минимум 150 дней на момент скрининга

Основные критерии невключения:

- Применение в анамнезе любого генотерапевтического препарата
- Наличие других болезней крови и кроветворных органов, кроме гемофилии В
- Известная аллергия или непереносимость концентратов FIX и глюкокортикоидов
- Диагноз ВИЧ-инфекции (пациент с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, получающий антиретровирусную терапию, может принять участие в исследовании в случае неопределяемой вирусной нагрузки <50 коп/мл и числа CD4+ клеток >200 клеток \times мм³),

² 8 лет - наблюдение за другим генотерапевтическим препаратом для гемофилии В. Nathwani AC, Reiss U, Tuddenham E, Chowdary P, McIntosh J, Riddell A, Pie J, Mahlangu JN, Recht M, Shen Y-M. Adeno-Associated Mediated Gene Transfer for Hemophilia B: 8 Year Follow up and Impact of Removing "Empty Viral Particles" on Safety and Efficacy of Gene Transfer. Am Soc Hematology. 2018 doi: 10.1182/blood-2018-99-118334.

- Диагноз гепатита В,
- Острый или хронический гепатит С (пациент с отсутствием РНК HCV может принять участие в исследовании; пациент, получающий противовирусную терапию, может принять участие в исследовании через 12 недель после ее завершения).
- *все спорные в отношении ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С случаи будут обсуждены с инфекционистом исследования для определения возможности участия пациента
- Предшествующие артериальные или венозные тромбозы
- 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
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 «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации	630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52
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 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, Ньючимское 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-002-1/SAFRAN "Открытое несравнительное исследование безопасности, фармакодинамики и эффективности препарата ANB-002 при его однократном введении в возрастающих дозах больным гемофилией В" (ANB-002 (АО „БИОКАД“, Россия)) можно на сайте 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

