

Джонни Малангу: Добрый день. Меня зовут Джонни Малангу. Я гематолог, работаю в Академической больнице им. Шарлотты Максеке в Йоханнесбурге. Добро пожаловать на вебинар. Сегодня мы поговорим о генной терапии при гемофилии, в частности о введении переноса аденоассоциированного вирусного вектора, и рассмотрим некоторые данные по генной терапии, которыми мы располагаем на сегодняшний день.

Мы живем в интересное время и, конечно, вам не терпится задать мне вопрос, а почему генная терапия настолько важна? Ее важность обусловлена целым рядом причин. Прежде всего, большинство из нас росли в эпоху заместительной терапии фактором свертывания со стандартным периодом полужизни, эффективность которой характеризуется то подъемами, то спадами и, разумеется, в эпоху фармакокинетических исследований, которые не давали нам возможности адекватно организовать профилактику.

Затем последовали продукты с увеличенным периодом полужизни, которые действительно позволили нам повысить уровень терапевтической эффективности и дать людям защиту от кровотечений в период между инфузиями фактора свертывания. И это также снизило количество кровотечений в период лечения, а также позволило отказаться от части лечения благодаря профилактике. Мы перешли к нефакторной терапии. Ее эффект измеряется не уровнем фактора,

а путем такого изменения баланса гемостаза, при котором пациенты могут защитить себя от кровотечений. И, конечно же, последнее новшество — это генная терапия. Благодаря генной терапии мы рассчитываем добиться стабильного уровня фактора, почти такого же, какого можно было бы ожидать у здорового человека. А самый волнующий момент в генной терапии заключается в том, что благодаря ей мы пытаемся нормализовать выработку фактора свертывания крови

до уровня, который будет соответствовать уровню здорового человека. Немного о научной подоплеке генной терапии. Все мы, очевидно, хорошо знаем, что такое фактор свертывания. Гены, связанные с ним, — именно то, что интересует нас в методике генной терапии. ДНК из различных генов, упаковываемые в вектор.

И наиболее часто используемый вектор — это аденоассоциированный вирусный вектор. И, конечно же, мы ожидаем, что со временем нам вполне могут стать доступными и другие векторы, такие как лентивирусный вектор. После объединения трансгена и вектора вводятся в периферическую вену пациента, нуждающегося в генной терапии.



А после инфузии ген транспортируется по кровотоку дальше. Эти конкретные векторы были изменены на печеночнотропные. Таким образом ген попадает в клетки печени, но остается в эписоме и в клетки не интегрируется. И, конечно же, когда он находится в эписомальной среде внутри клетки печени,

тогда он начинает продуцировать фактор, ожидаемо существующий у любого человека, получающего правильный ген. Такова научная подоплека генной терапии. Мы, безусловно, воодушевлены такой беспрецедентной эволюцией генной терапии. За последние пару лет мы стали свидетелями реализации большого количества этих программ. В настоящее время в основные клинические исследования включено не менее семи таких программ.

В большинстве из них в качестве вектора будет использоваться аденоассоциированный вирус. Я не сомневаюсь, что со временем мы увидим применение и других векторов, таких как лентивирус, который уже используется по крайней мере в одной из этих программ, после того как впервые в терапии гемофилии В стала применяться генная терапия. Сейчас мы наблюдаем ускорение в развитии генной терапии гемофилии А.

В настоящее время клинические исследования генной терапии гемофилии А находятся на разных стадиях разработки. По крайней мере одно исследование перешло к фазе 3. Большинство исследований всё еще находятся в фазе 1 или фазе 2. Клиническое исследование терапии гемофилии В, которое стало пионером генной терапии при гемофилии, также развивается очень хорошо, к нему присоединяется все большее количество участников.

Также существует ряд исследований, в данный момент находящихся в фазе 3, помимо тех, что еще находятся в фазе 1 или фазе 2. И, конечно, нас нельзя назвать полными новичками в сфере генной терапии. У нас прошло большое количество публикаций, основной темой которых является описание доклинических условий. А совсем недавно мы увидели результаты 1ой и 2ой фазы, опубликованные в изданиях с высоким импакт фактором.

У нас есть как минимум три недавние публикации, посвященные генной терапии гемофилии В, и одна публикация, посвященная генной терапии гемофилии А. Поэтому я хотел бы сделать обзор результатов этих публикаций в контексте генной терапии относительно того уровня, на котором мы находимся в данный момент.

И, собственно, относительно того, что можно сказать по поводу безопасности, эффективности и прочих характеристик этих программ.

Джонни Малангу: И я начну с тех групп населения, которые участвовали в программах генной терапии. В четырех опубликованных нами исследованиях большинство пациентов, разумеется, составляют лица старше 18 лет.

Но возраст большей части этих пациентов от 30 до 50 лет, 54 % из них были на самом деле уже зрелыми людьми, которые хотели бы изменить свою жизнь. Меньшее количество пациентов, около 38 %, это пациенты в возрасте от 18 до 30 лет. Что нас действительно вдохновляет, так это то, что с развитием генной терапии со временем мы надеемся помогать также пациентам подросткового возраста.

И, конечно же, мы надеемся, что генная терапия станет достаточно безопасной для детей. Примерно 10 % участников опубликованных исследований составляет весьма небольшая группа пациентов старше 50 лет. Если судить по основным характеристикам пациентов, то в основном у большинства из них имелась тяжелая форма заболевания, как в случаях с гемофилией А, так и с В.

Уровень фактора составлял менее 1 %. Были один-два пациента, у которых проявление заболевания было умеренным. В частности, в исследовании Натвани был один такой пациент. В исследовании Джорджа было четыре пациента. А в исследовании Мисбаха был один пациент с умеренным уровнем проявления заболевания. И здесь важно, чтобы у нас сложилось четкое понимание того, какое влияние генная терапия будет оказывать на весь диапазон наших пациентов, страдающих гемофилией.

Если говорить о терапии, которую пациенты проходили раньше, то неудивительно, что большинство пациентов получали лишь профилактическую помощь, а небольшое количество пациентов получало эпизодическое лечение, как и следовало ожидать в то время и в той возрастной группе. А что же по поводу генотипа? Как и ожидалось, у большинства пациентов были общие генотипы, миссенс-мутации и делеции

наряду с происходящей у некоторых пациентов инверсией, и только у одного пациента фактически была мутация сайта сплайсинга. Таким образом, генотип для группы пациентов, которых мы наблюдаем, на самом деле типичный. Так каковы были результаты некоторых из уже опубликованных программ? Вот здесь я постараюсь сделать выводы на



высоком уровне. Очевидно, что почти все пациенты получили от генной терапии пользу.

Самый низкий уровень фактора, достигаемый с каждым исследованием, был, безусловно, выше базового уровня большинства пациентов, составляющего менее 1 %. И, конечно же, самый высокий достигаемый уровень в разных программах был переменным. Например, в исследовании Натвани уровень фактора IX у пациентов поднялся до 10 %. В исследовании Джорджа — даже до 60 %.

В исследовании Мисхбаха он составил всего 10 %. И, конечно же, самый высокий уровень был достигнут в генной терапии фактора VIII в исследовании Рангараджана, где зарегистрирован самый высокий уровень — 237. Возможно, вы обратите внимание, что я не говорю о пиках и спадах, я говорю об уровне факторов, отмечавшихся в целом во всей программе. Частота кровотечений у пациентов после генной терапии

была намного, намного ниже по сравнению с исходным средним годовым уровнем кровотечений, наблюдавшимся до генной терапии. Если посмотреть на общее снижение частоты кровотечений, оно варьировалось от 70 % в исследовании фактора IX Мисбаха до 96 % в исследовании Джорджа, что четко указывает на влияние генной терапии на частоту кровотечений в этой группе пациентов.

Если посмотреть на результаты заместительной терапии после генной терапии, они почти зеркально отражают снижение частоты кровотечений. Мы говорим о более чем 90 % сокращении использования факторов во всех программах, о которых нам известно на сегодняшний день. Теперь давайте рассмотрим отдельные исследования, не углубляясь в детали, чтобы понять основные тенденции на сегодня.

Прежде всего, хочу показать вам исследование Spark-001, в котором пациенты получали векторный ген в дозе 5×10^{11} на килограмм. Вы увидите, что на самом деле уровень фактора, который экспрессировался у пациентов, значительно различался. Самый низкий показатель в этой группе составил 14 %, а самый высокий — 81 %, при этом уровни фактора у некоторых пациентов различались между собой.

Возможно, следует отметить, что все эти пациенты получали одинаковую дозу 5×10^{11} , несмотря на тот факт, что уровень фактора весьма и весьма отличался. И, возможно, второе, что здесь следует отметить, это то, что в экспрессии, похоже, имелась некоторая



последовательность, по крайней мере, в рассматриваемый период, который для некоторых из этих пациентов составлял до года.

Экспрессия, похоже, сохраняется и даже имеет некоторый признак постоянства. В другом исследовании пациенты получали дозу векторного генома BMN 270 6e13. В этом конкретном исследовании мы видим ту же изменчивость факторной экспрессии фактора VIII. Но мы отмечаем также, что у некоторых пациентов был достигнут очень высокий уровень, превышающий нормальный референтный диапазон в 150 МЕ/дл.

На самом деле, есть также некоторые пациенты, у которых, похоже, показатели в целом снижаются. Нас, безусловно, беспокоит эта тенденция. И мы надеемся, что на самом деле этот уровень останется как минимум на отметке выше уровня гемостаза, что позволит защитить пациентов от кровотечений. Каковы некоторые из результатов, которые можно получить из этих исследований?

Исходя из последних опубликованных данных, у большинства пациентов наблюдается устойчивая экспрессия терапевтического фактора. Можно также сказать, что по сравнению с периодом до генной терапии у пациентов наблюдается снижение частоты кровотечений. Очевидно, что если кровотечений станет меньше, будет использоваться менее экзогенный заместительный фактор,

что имело место в данном конкретном примере. Конечно, самый важный аспект генной терапии — это безопасность. Каковы некоторые характеристики безопасности программ генной терапии? Я могу в целом высказаться по этому поводу очень кратко. Мы не наблюдали каких-либо серьезных нежелательных явлений, связанных с генной терапией. Иными словами, ни один пациент вследствие проводимой генной терапии не умер, и ни одному пациенту не потребовалась госпитализация.

Как только у пациентов стал проявляться уровень фактора, ни у кого из них не развились ингибиторы, и это хорошая новость. Как нам известно, контроль над ингибиторами на самом деле весьма сложный и дорогостоящий процесс. На данный момент в текущих программах генной терапии не было ни одного смертного случая. Если бы кто-то свел воедино все нежелательные явления по всем программам,

могло бы показаться, что у некоторых пациентов инфекция является одним из распространенных в настоящее время нежелательных явлений. Частота случаев у пациентов в исследовании Натвани

составила 6. В исследовании Джорджа участвовали девять пациентов. У трех пациентов повысилась температура. На самом деле это не инфекция, но можно предположить, что лихорадка связана с сопутствующей инфекцией, которая могла оставаться неидентифицированной.

И, возможно, самый главный вопрос: насколько серьезными были нежелательные явления? В общем, можно сказать, что большинство нежелательных явлений можно было отнести к 1 или 2 степени тяжести и затронули они очень небольшое количество пациентов. Фактически, показатель, что лишь у одного пациента в исследованиях развилось нежелательное явление 4 степени, указывает на то, что уровень безопасности данного опубликованного исследования генной терапии

считается вполне приемлемым, чему мы, конечно же, весьма рады. Единственное, что мы ожидали с начала генной терапии — это воспаление печени, повышение активности трансаминаз. И это общие результаты повышения активности трансаминаз, которое было выявлено в ходе опубликованных исследований. Начну с того, что контролировать повышение активности трансаминаз можно при помощи стероидов.

И в самом деле, во всех программах на сегодняшний день для контроля повышения активности трансаминаз использовались именно стероиды. Количество пациентов в программах было очень разным. От двух пациентов в исследовании Джорджа до семи пациентов в программе фактора VIII в исследовании Рангараджана. Если посмотреть на количество пациентов, не получавших стероиды,

вы увидите, что на самом деле их было большинство, по крайней мере в данной группе опубликованных исследований. Если бы вы суммировали данные здесь, то показалось бы, что эти данные указывают на то, что существует некоторая слабая связь или несоответствие между повышением активности трансаминаз и уровнем эндогенных факторов. Другими словами, у этих пациентов, по-видимому, не было никакой связи между потерей экспрессии и повышением активности трансаминаз.

И, конечно, самый важный вопрос, который мы все зададим себе сейчас, уже ступив на путь генной терапии в нашем сообществе, и который заключается в следующем: каковы ожидания пациентов и восприятие ими генной терапии? Очевидно, это зависит от того, с чего вы начали, и имеете ли вы доступ к терапии в настоящее время. Я хотел



бы верить, что для наших пациентов генная терапия имеет многообещающее значение.

Для некоторых пациентов это означает однократное лечение. Иными словами, это лечение, которое они пройдут лишь однажды и о котором потом забудут. Оно обещает восстановить баланс гемостаза и привести гемостаз в стабильное состояние. Некоторые пациенты, даже если мы не говорим о лечении, ожидают, что генная терапия позволит им достигнуть лечебных уровней фактора. Иными словами, уровней, которые являются нормой или близки к норме.

И, конечно же, мы ожидаем ежегодной экономии затрат на генную терапию с немедленным инвестированием в такие затраты. Большинство пациентов считают, что, пройдя генную терапию, они смогут забыть о центрах лечения гемофилии, которые им приходится посещать на протяжении всей своей жизни, поскольку им требуется наблюдение, а также о заместительной терапии, которую они получают в настоящее время.

Конечно, это всего лишь ожидания некоторых пациентов, но каковы реалии? Безусловно, мы ожидаем, что эффект от генной терапии продлится достаточно долго. На самом деле у нас нет данных, которые бы убедительно доказали нам, как долго он продлится. Мы обеспокоены и тем фактом, что наиболее уязвимое население – подростки – до сих пор не допущено к участию в действующих программах генной терапии.

Мы также обеспокоены тем, что пациенты с предсуществующим иммунитетом к аденоассоциированному вирусу в настоящее время не имеют права участвовать в действующей программе генной терапии. Конечно, со временем такое положение дел изменится. Существует неопределенность в решении вопроса о долгосрочности и неопределенность в решении вопроса о том, можем ли мы повторно лечить этих пациентов в случае, если экспрессия начнет снижаться. Мы считаем, что генная терапия потребует больших финансовых затрат.

И, конечно же, существует множество известных и неизвестных факторов. Неизвестные связаны с иммунологическими процессами, клеточным стрессом и, разумеется, с вопросом о том, сможем ли мы со временем стать свидетелями интеграции вектора в геном. На самом деле, мы никогда не наблюдали этого у людей. Возможно, в целом у нас уже имеется множество известных фактов. Мы знаем, что на самом деле благодаря сегодняшней генной терапии



мы можем достигать определенных уровней терапевтического фактора в зависимости от дозы. Мы знаем, что можем снизить или устранить необходимость замены экзогенного фактора свертывания. Мы также можем контролировать повышение активности трансаминаз с помощью стероидов у тех, у кого оно развивается. И на сегодняшний день мы не знаем ни одного пациента, у которого бы после успешной экспрессии этого фактора развились ингибиторы. Есть еще много других неизвестных.

Мы не знаем, может ли генная терапия проводиться у пациентов с активной инфекцией, такой как ВИЧ, гепатит В и гепатит С. Как указывалось ранее, мы не знаем, возможно ли повторное проведение генной терапии у пациентов. Мы столкнулись с проблемой снижения экспрессии. Нам еще предстоит выяснить, безопасна ли генная терапия для педиатрических пациентов. И, конечно, явление инсерционного мутагенеза, о котором мы не забываем, но пока мало что знаем о нем.

Длительность экспрессии и, возможно, самое главное, факторы, которые влияют на изменчивую экспрессию вектора, когда пациентам вводится одинаковая доза. Итак, в заключение, в контексте действующих программ генной терапии, я надеюсь, мне удалось рассказать вам о том, какие исследования в настоящее время еще проводятся.

И некоторые из них стали доказательством эффективности концепции. Некоторые из них уже доказали безопасность и эффективность метода. А некоторые из исследований перешли в фазу 3. Что касается безопасности, мы хотели бы верить, что она всегда будет оставаться важнейшим вопросом в генной терапии, а большинство из нас будет обращать внимание именно на безопасность, как это было всегда.

Проблем с безопасностью генной терапии, которая вызывала бы особые опасения, нет. Эффективность генной терапии также представляется многообещающей. В настоящее время есть пациенты, у которых может быть устойчивая экспрессия как минимум в период наблюдения. И некоторым из них удалось полностью отказаться от заместительной терапии. Остается несколько вопросов, ответы на которые мы до сих пор не знаем, и очевидно, что нам все еще предстоит изучить иммунные реакции некоторых пациентов.

Исследование продолжается, и я надеюсь, со временем мы найдем причины, по которым у некоторых пациентов развивается повышение активности трансаминаз, а у других — нет. Конечно, также не стоит забывать о важности баланса риска и пользы. Мы знаем, что в генной



терапии есть аспекты, по которым у нас сформировалось четкое понимание, но есть и другие аспекты, понимание которых у нас отсутствует. И мы надеемся, что со временем генная терапия

как наука будет располагать всеми нужными знаниями, и мы сможем улучшить качество жизни пациентов. Безусловно, потребуется какое-то время, прежде чем пациенты и другие группы населения, включая детей, подростков и пациентов с предсуществующим иммунитетом, смогут воспользоваться преимуществами этого удивительного прогрессивного метода лечения гемофилии. Благодарю за внимание.

