

Исх № В/2024-OUT-822 от 03.05.2024

На Вх. № В/2024-IN-338 от 02.05.2024

Директору Межрегиональной
общественной благотворительной
организации инвалидов «Общество
взаимопомощи при болезни Бехтерева»

Шаталовой Наталье Викторовне

107078, Москва, улица Новая
Басманная, дом 9/2-4, строение 6

Уважаемая Наталья Викторовна,

В ответ на Ваш запрос в адрес компании — разработчика оригинального лекарственного препарата ТРИБУВИА® с международным непатентованным наименованием (далее - МНН) сенипрутуг (далее - Препарат) для терапии рентгенологического аксиального спондилоартрита (анкилозирующего спондилита) сообщаем следующее.

На какой стадии разработка препарата?

24 апреля 2024 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации выдало регистрационное удостоверение для лекарственного препарата ТРИБУВИА® (МНН: сенипрутуг) под номером ЛП-№(005300)-(РГ-RU) (Государственный реестр лекарственных средств (minzdrav.gov.ru)). Регистрационное удостоверение препарата с МНН сенипрутуг как потенциально прорывной терапии получено в соответствии с процедурой «условной регистрации», которая предусмотрена для повышения доступности инновационных и жизненно необходимых препаратов во многих странах, включая Россию. Регистрация осуществлена на основании достаточного объема данных, требуемого по процедуре условной регистрации и подтверждающего положительное соотношение "польза - риск" для препарата. Наличие данного регуляторного механизма позволяет оптимизировать время от получения необходимых клинических данных по препарату до начала его применения в реальной клинической практике. Ключевым условием, предъявляемым при регистрации по указанной процедуре, является проведение полного объема клинической разработки. К настоящему моменту по препарату с МНН сенипрутуг получены данные по преимуществу над плацебо и благоприятному профилю безопасности.

Препарат изучен в рамках полного спектра физико-химических и доклинических исследований *in vitro* и *in vivo*, а также КИ I фазы и основного периода КИ II фазы. В ходе КИ наблюдалось стойкое и длительное снижение целевой популяции Т-лимфоцитов, играющих ключевую роль в патогенезе аксиального спондилоартрита. В рамках основного периода исследования II фазы с участием пациентов с рентгенологическим аксиальным спондилоартритом (анкилозирующим спондилитом) доказано преимущество клинической эффективности Препарата над плацебо, а также продемонстрированы благоприятный профиль его безопасности и переносимости. Долгосрочное применение препарата будет оценено в рамках продолжающегося КИ II фазы. Кроме того, продолжается исследование III фазы, главной целью которой является расширение данных по безопасности и оценка эффективности

фиксированной дозы Препарата в популяции пациентов с аксиальным спондилоартритом. Результаты будут предоставлены регуляторным органам для подтверждения регистрационного удостоверения, полученного по условной процедуре. Кроме того, запланировано пострегистрационное исследование безопасности Препарата с МНН сенипрутуг, которое будет анонсировано отдельно.

Как работает Препарат?

Препарат с МНН сенипрутуг представляет собой эффекторное моноклональное антитело против определенного участка Т-клеточного рецептора, который называется TRBV9. Это первое в мире терапевтическое антитело, связывающееся с сегментом TRBV9. Препарат имеет узко специфичное действие и приводит к точечному устранению только небольшой группы аутореактивных Т-лимфоцитов, ответственных за запуск масштабной иммунной реакции против собственных тканей, не затрагивая при этом другие иммунные клетки. Препарат способствует торможению и остановке иммуновоспалительного процесса с перспективами предотвращения прогрессирования аксиального спондилоартрита.

В чем особенность Препарата?

Российская биотехнологическая компания BIOSCAD разработала препарат на основе данных, полученных группой ученых Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова под руководством доктора биологических наук, академика РАН Сергея Анатольевича Лукьянова. В результате многолетних фундаментальных исследований в рецепторе аутореактивных Т-лимфоцитов был выявлен сегмент TRBV9, который стал мишенью для моноклонального антитела. На основе этих данных компания BIOSCAD разработала препарат ТРИБУВИА® - первый в мире лекарственный препарат, который воздействует непосредственно на начальное звено в цепочке иммунных нарушений при аксиальном спондилоартрите, а не на устранение проявлений иммунного воспаления.

Каким образом выбрано МНН «seniprutug/сенипрутуг» и торговое наименование ТРИБУВИА®?

В первой части МНН Препарата «SENI-» заложено показание и его механизм действия (Spondylitis t-cEll depletioN monoclonal antIbody), а также отсылка к идейному вдохновителю разработки: Лукьянову Сергею Анатольевичу (SergEy ANatolIevich Lukianov). Вторая часть МНН Препарата «-PRUTUG» предложена в соответствии с классификацией ВОЗ: суффикс -TUG характеризует антитело как немодифицированный иммуноглобулин, и инфикс -PRU- обозначает иммуносупрессивный белок.

Торговое наименование ТРИБУВИА® содержит в себе отсылку к механизму действия ТРиБуВи9-TRBV9, а также символизирует ТРиУмф российской науки.

Какое зарегистрированное показание у Препарата?

Препарат ТРИБУВИА® показан для лечения взрослых в возрасте от 18 лет с установленным диагнозом активного рентгенологического аксиального спондилоартрита (анкилозирующего спондилита или Болезни Бехтерева) при отсутствии ответа, недостаточном ответе или противопоказаниях к применению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), не получавших биологические препараты для терапии аксиального спондилоартрита.

Какой путь введения Препарата?

Препарат с МНН сенипрутуг применяется в виде внутривенной инфузии. Терапия Препаратом должна проводиться под наблюдением специалиста, имеющего опыт применения генно-инженерных биологических препаратов, в условиях медицинского учреждения.

Какая кратность введения Препарата?

Режим дозирования:

1-ый год: 3 введения;

2-ой год и далее: 2 введения.

Какие ограничения имеются для применения Препарата?

Перед применением препарата ТРИБУВИА® обязательна консультация лечащего врача, чтобы оценить наличие следующих противопоказаний:

- Гиперчувствительность к Препарату или к любому из вспомогательных веществ Препарата;
- Жизнеугрожающие инфузионные реакции при применении моноклональных антител в анамнезе;
- Инфекционные заболевания в активной фазе, в том числе туберкулёз;
- Гепатит В;
- Тяжелый иммунодефицит любой природы;
- Наличие злокачественного новообразования с длительностью ремиссии менее 5 лет, за исключением излеченных базальноклеточной карциномы и рака шейки матки *in situ*;
- Беременность и лактация.

Какие предполагаются возможные нежелательные реакции?

Подобно всем лекарственным препаратам, препарат ТРИБУВИА® может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех. Большинство нежелательных реакций, которые возникают при применении препарата ТРИБУВИА®, легкие или умеренные по степени тяжести, но некоторые нежелательные реакции могут быть серьезными и требовать лечения.

Возможные нежелательные реакции перечислены ниже. В случае возникновения нежелательных реакций или их усиления, пациенту необходимо немедленно сообщить об этом врачу.

При применении препарата ТРИБУВИА® были зарегистрированы следующие нежелательные реакции:

- **Инфузионные реакции**

Инфузионные реакции являются наиболее частой нежелательной реакцией. В большинстве случаев они представляют собой легкие реакции, однако могут развиваться и серьезные. Развитие инфузионных реакций на фоне применения препарата ТРИБУВИА®, обусловлено высвобождением цитокинов и/или химических медиаторов в ходе разрушения TRBV9+ Т-лимфоцитов. В большей части случаев инфузионные реакции развиваются на фоне первого введения препарата. При второй и третьей инфузии реакции возникают у единичных пациентов.

Клинические проявления инфузионных реакций включали следующие симптомы или их сочетание: лихорадку, головную боль, озноб, рвоту, тошноту, жар, крапивницу (аллергическое поражение кожи, сопровождающееся появлением сыпи, волдырей или зуда), ларингит (воспаление слизистых оболочек гортани), боли в животе, слабость, повышение и понижение артериального давления, зуд, одышку, эритему (покраснение), повышение и понижение частоты сердечных сокращений, бронхоспазм (затруднение дыхания из-за сужения просвета бронхов), дискомфорт в животе или грудной клетке, миалгию (боль в мышцах), головокружение, сыпь.

- В случае развития инфузионной реакции назначаются лекарственные препараты для их лечения, а также рассматривается замедление скорости или остановка инфузии. В зависимости от выраженности реакции врач рассматривает возможность продолжения введения. Если инфузионная реакция угрожает жизни, лечащий врач может полностью прекратить лечение препаратом ТРИБУВИА®.

Другие нежелательные реакции, которые могут возникать при применении препарата ТРИБУВИА®:

Часто (могут возникать *не более чем у 1 человека из 10*): инфекции верхних и нижних дыхательных путей; повышение числа клеток крови, называемых лейкоцитами (лейкоцитоз); повышение числа клеток крови, называемых нейтрофилами (нейтрофилия); повышение числа клеток крови, называемых моноцитами (моноцитоз); снижение уровня гемоглобина и красных клеток крови – эритроцитов (анемия); снижение числа клеток крови, называемых нейтрофилами (нейтропения); снижение числа клеток крови, называемых лейкоцитами (лейкопения); снижение числа клеток крови, называемых лимфоцитами (лимфопения); повышение температуры тела (пирексия); снижение частоты сердечных сокращений (брадикардия); увеличение функции щитовидной железы (гипертиреоз); снижение функции щитовидной железы (гипотиреозидизм); воспаление кожи (дерматит); повышение уровня билирубина в крови; повышение уровня ферментов печени: аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы.

Нечасто (могут возникать *не более чем у 1 человека из 100*): инфекции, вызванные вирусом герпеса (в области носа – назальный герпес, в ротовой полости – оральная герпес); инфекции уха; повышение частоты сердечных сокращений (тахикардия); повышение артериального давления; зуд; сыпь; повышение в крови уровня тиреотропного гормона гипофиза; снижение в крови уровня гормона щитовидной железы (тироксина).

В целом по результатам клинических исследований продемонстрирован благоприятный профиль безопасности и приемлемая переносимость Препарата.

Какая премедикация необходима перед введением Препарата?

До начала применения препарата ТРИБУВИА® назначаются другие препараты для предотвращения или снижения риска развития возможных нежелательных реакций, таких как инфузионные реакции. Данная терапия носит название «премедикация» и включает антигистаминные препараты, глюкокортикоиды, а также противорвотные и жаропонижающие препараты. Часть из этих препаратов необходимо принять самостоятельно вечером накануне инфузии и утром перед введением в соответствии с рекомендациями врача. Другая часть препаратов для премедикации применяется непосредственно в лечебном учреждении перед введением препарата ТРИБУВИА®.

Обязательно ли наличие выявленного гена HLA-B27 для назначения Препарата?

Механизм действия препарата разработан и изучен на популяции пациентов-носителей гена HLA-B27. Данных по эффективности и безопасности лекарственного средства у пациентов с отрицательным статусом по HLA-B27 на настоящий момент нет. Предполагается, что в данном случае имеет место другой механизм развития заболевания, в связи с чем отсутствует точка приложения для Препарата с МНН сенипрутуг.

Какие результаты клинических исследований Препарата?

Препарат ТРИБУВИА® изучен в ходе полного спектра физико-химических и доклинических исследований *in vitro* и *in vivo*. В рамках завершеного клинического исследования I фазы приняли участие 39 здоровых добровольцев, которые получили возрастающие дозы Препарата с МНН сенипрутуг с целью оценки фармакокинетики, фармакодинамики, иммуногенности и безопасности препарата. В ходе II фазы клинического исследования 260 пациентов с анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева) получают терапию с целью оценки клинической эффективности, безопасности и иммуногенности препарата. Основной период исследования II фазы завершен, у большинства пациентов к 6 месяцу терапии удалось достигнуть эффективного контроля над заболеванием. Период продолжения терапии и наблюдения исследования II фазы продолжается и позволит оценить долгосрочные эффекты терапии Препаратом. На основании полученных данных препарат был зарегистрирован на территории РФ.

В октябре 2023 года Минздрав выдал разрешение на проведение клинического исследования III фазы, главной целью которого является расширение данных по безопасности и оценка эффективности фиксированной дозы Препарата с МНН сенипрутуг у пациентов с аксиальным спондилоартритом ([Разрешение на проведение КИ \(rosminzdrav.ru\)](https://rosminzdrav.ru)). В настоящее время в клиническое исследование III фазы завершается набор пациентов с разными формами аксиального спондилоартрита. Планируемое число участников – более 400 человек. Часть пациентов уже рандомизированы и успешно получают терапию Препаратом. В клиническом исследовании III фазы также будут оценены эффективность, безопасность, иммуногенность и фармакологические параметры. Клиническое исследование III фазы продлится около трех лет до получения дополнительных клинических данных.

Получить актуальную информацию о клиническом исследовании BCD-180-3/LEVENTA можно на сайте st.biocad.ru или по телефону горячей линии 8-800-511-00-37 и по телефону международной линии +7 (981) 698-20-50.

Когда Препарат будет доступен в продаже и какая будет стоимость?

Необходимо прохождение ряда обязательных этапов перед тем, как Препарат будет доступен специалистам здравоохранения и пациентам, включая контроль в Росздравнадзоре и другие процессы. Рассчитываем, что во второй половине 2024 года Препарат уже будет доступен для применения. Планируется, что Препарат будет включен в систему лекарственного обеспечения и пациенты смогут получать его с использованием различных каналов возмещения.

Будет ли Препарат применяться на других заболеваниях и показаниях?

Группой ученых РНИМУ им. Пирогова совместно с BIOSCAD был открыт новый механизм действия, который потенциально может стать основой для большой линейки высокоэффективных препаратов для терапии различных аутоиммунных заболеваний. Однако, говорить о разработке препаратов для терапии конкретных заболеваний в настоящее время преждевременно. Доказательства эффективности и безопасности каждой новой научной разработки должны быть получены в рамках целого ряда доклинических и клинических исследований.

Обратите внимание:

Информация, содержащаяся в настоящем письме, носит общий характер и не заменяет консультацию лечащего врача.

Препарат ТРИБУВИА® (МНН: сенипрутуг) имеет ряд противопоказаний, перед его применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению и проконсультироваться с врачом-специалистом.

С уважением,
Директор департамента по доступу на рынок
Додонов Валентин Юрьевич

