

УДК 615.03



## Промежуточные результаты первого этапа многоцентрового открытого мультикогортного исследования безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности веренафуспа альфа у взрослых пациентов с мукополисахаридозом II типа

Е.А. Лукина<sup>1</sup>, Р.В. Пономарев<sup>1</sup>, С.В. Тришина<sup>2</sup>, Е.С. Габитова<sup>2</sup>, Н.Д. Вашакмадзе<sup>3,4</sup>,  
Г.А. Каркашадзе<sup>4</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>3,4,5</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, Россия, 295007, г. Симферополь, пр-кт Академика Вернадского, д. 4

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Пироговский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Россия, 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10

<sup>5</sup> Университет МГУ-ППИ в Шэньчжэне, КНР, 518172, г. Шэньчжэнь, ул. Гоцзидасюэюань, д. 1

E-mail: ponomarev.r.v@icloud.com

Получена 15.11.2025

После рецензирования 28.12.2025

Принята к печати 16.01.2026

В данной статье представлены промежуточные результаты первого этапа (введение препарата пациентам в возрасте  $\geq 18$  лет с мукополисахаридозом II типа) многоцентрового открытого мультикогортного исследования фазы II-III (IDB-MPS-II-III), целью которого являлась оценка безопасности, фармакокинетики (ФК), фармакодинамики (ФД) и эффективности веренафуспа альфа у пациентов с МПС II.

**Материал и методы.** В промежуточный анализ вошли данные 3 пациентов в возрасте от 18 лет, ранее получавших идурсульфазу (2/3) и идурсульфазу бета (1/3). Индивидуальное повышение дозы (1–2–3 мг/кг) выполняли через 2 недели с последующим введением в дозе 3 мг/кг длительностью до 52 недель (всего 52 еженедельные инфузии). Оценивались стандартные параметры ФК. Критерием ФД был уровень гликозаминогликанов (ГАГ) в моче, крови и спинномозговой жидкости (СМЖ). Параметры эффективности включали оценку динамики концентрации ГАГ в моче, крови и СМЖ, объема движений в суставах, объема печени и селезенки, изменение теста 6-минутной ходьбы (6МТ), массы миокарда левого желудочка, функциональной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Параметры безопасности включали оценку частоты нежелательных явлений (НЯ) и нежелательных реакций (НР), включая аллергические и инфузионные реакции, а также оценку частоты образования антилекарственных антител (АЛА) и их нейтрализующей активности.

**Результаты.** Исследуемый препарат продемонстрировал нелинейную ФК в крови и дозозависимое увеличение концентрации в СМЖ. У пациентов отмечалось снижение или стабильность уровня ГАГ в моче, снижение уровня

**Для цитирования:** Е.А. Лукина, Р.В. Пономарев, С.В. Тришина, Е.С. Габитова, Н.Д. Вашакмадзе, Г.А. Каркашадзе, Л.С. Намазова-Баранова. Промежуточные результаты первого этапа многоцентрового открытого мультикогортного исследования безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности веренафуспа альфа у взрослых пациентов с мукополисахаридозом II типа. *Фармация и фармакология*. 2026;14(1):81-96. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-1-81-96

© Е.А. Лукина, Р.В. Пономарев, С.В. Тришина, Е.С. Габитова, Н.Д. Вашакмадзе, Г.А. Каркашадзе, Л.С. Намазова-Баранова, 2026

**For citation:** E.A. Lukina, R.V. Ponomarev, S.V. Trishina, E.S. Gabitova, N.D. Vashakmadze, G.A. Karkashadze, L.S. Namazova-Baranova. Interim results of the first stage of a multicenter open multi-cohort study of the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of veranafusp alfa in adult patients with mucopolysaccharidosis type II. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(1):81-96. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-1-81-96

гепарансульфата (ГС) в СМЖ у 2 (66,6%) из 3 пациентов, а также снижение уровня дерматансульфата (ДС) в СМЖ в диапазоне 17,19–80,96%. Отмечено среднее снижение объема печени на  $42,500 \pm 218,496 \text{ см}^3$ , объема селезенки на  $24,350 \pm 9,405 \text{ см}^3$  и массы миокарда левого желудочка на  $15,333 \pm 43,016 \text{ г}$  относительно исходного уровня. Средний показатель увеличения дистанции ходьбы по результатам 6МТ после 1 года терапии составил  $76,067 \pm 83,561 \text{ м}$ . Средние показатели ФЖЕЛ и ОФВ1 статистически значимо не изменялись. Были зарегистрированы 9 НЯ у 3 пациентов (100,0%) легкой степени тяжести преимущественно со стороны печени и желчевыводящих путей и 3 НР, которые являлись инфузионными реакциями и регистрировались преимущественно в первые 4 месяца терапии. В анализируемый период образование антилекарственных антител (АЛА) на скрининге отмечалось у 2 пациентов, а на неделе 52 — у 3 пациентов, что свидетельствует о развитии *de novo* АЛА при лечении веренафуспом альфа у 1 пациента.

**Заключение.** Еженедельное внутривенное введение исследуемого препарата взрослым пациентам в дозе 3 мг/кг в течение 1 года обеспечило контроль уровня ГАГ в моче и стабилизацию и/или улучшение соматических симптомов по показателям спирометрии, эхокардиографии, 6МТ, диапазона движений в крупных суставах, размеров печени и селезенки, сравнимые с результатами эффективности лечения идурсульфазой у пациентов, ранее получавших ферментную заместительную терапию. Наблюдалась тенденция к снижению уровня ГС в спинномозговой жидкости, что может свидетельствовать о способности веренафуса альфа проникать через ГЭБ и доставлять идурсульфазу в ткани мозга, препятствуя накоплению патологического субстрата в ЦНС для предупреждения нейродегенеративных изменений.

**Ключевые слова:** мукополисахаридоз II типа; синдром Хантера; гликозаминогликаны; веренафусп альфа; клотилия; HIR-Fab-IDS; эффективность; безопасность

**Список сокращений:** МПС II — мукополисахаридоз II типа; ФК — фармакокинетика; ФД — фармакодинамика; ГАГ — гликозаминогликаны; СМЖ — спинномозговая жидкость; 6МТ — тест 6-минутной ходьбы; ФЖЕЛ — функциональная жизненная емкость легких; НЯ — нежелательные явления; НР — нежелательные реакции; СНР — серьезные нежелательные реакции; АЛА — антилекарственные антитела; ГС — гепарансульфат; ДС — дерматансульфат; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ЦНС — центральная нервная система; ФЗТ — ферментная заместительная терапия; НЭК — независимый этический комитет; НКМД — независимый комитет по мониторингу данных; МРТ — магнитно-резонансная томография; Эхо-КГ — эхокардиография; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧДД — частота дыхательных движений; КИ — клинические исследования.

## Interim results of the first stage of a multicenter open multi-cohort study of the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of veranafusp alfa in adult patients with mucopolysaccharidosis type II

E.A. Lukina<sup>1</sup>, R.V. Ponomarev<sup>1</sup>, S.V. Trishina<sup>2</sup>, E.S. Gabitova<sup>2</sup>, N.D. Vashakmadze<sup>3,4</sup>, G.A. Karkashadze<sup>4</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>3,4,5</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Hematology,  
4 Novy Zykovsky proezd, Moscow, Russia, 125167

<sup>2</sup> Vernadsky Crimean Federal University,  
4 Vernadskogo Ave., Simferopol, Republic of Crimea, Russia, 295007

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University  
1 Ostrovityanov Str., bldg. 6, Moscow, Russia, 117513

<sup>4</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery,  
10 Fotieva Str., Moscow, Russia, 119333

<sup>5</sup> Shenzhen MSU-BIT University  
1 Guojidaxueyuan Str., Shenzhen, China, 518172

E-mail: ponomarev.r.v@icloud.com

Received 15 Nov 2025

After peer review 28 Dec 2025

Accepted 16 Jan 2026

This article presents the interim results of the first stage (administration of the drug to patients aged  $\geq 18$  years with mucopolysaccharidosis type II) of a multicenter open multi-cohort phase II-III study (IDB-MPS-II-III), **the aim** of which was to assess the safety, pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD) and efficacy of veranafusp alfa in patients with MPS II.

**Material and methods.** The interim analysis included data from 3 patients aged 18 years and older who had previously received idursulfate (2/3) and idursulfate beta (1/3). An individual dose increase (1–2–3 mg/kg) was performed after 2 weeks, followed by administration at a dose of 3 mg/kg for up to 52 weeks (a total of 52 weekly infusions). Standard PK parameters were evaluated. The PD criterion was the level of glycosaminoglycans (GAGs) in urine, blood and cerebrospinal fluid (CSF). Efficacy parameters included assessment of the dynamics of GAGs concentration in urine, blood and CSF, range of motion in

joints, liver and spleen volume, change in the 6-minute walk test (6MWT, 6-minute test), left ventricular myocardial mass, forced vital capacity of the lungs (FVC). Safety parameters included assessment of the frequency of adverse events (AEs) and adverse reactions (ARs), including allergic and infusion reactions, as well as assessment of the frequency of formation of anti-drug antibodies (ADAs) and their neutralizing activity.

**Results.** The studied drug demonstrated non-linear PK in the blood and a dose-dependent increase in concentration in the CSF. Patients showed a decrease or stability in the level of GAG in the urine, a decrease in the level of heparan sulfate (HS) in the CSF in 2 (66.6%) of 3 patients, as well as a decrease in the level of dermatan sulfate (DS) in the CSF in the range of 17.19–80.96%. There was an average decrease in liver volume by  $42.500 \pm 218.496 \text{ cm}^3$ , spleen volume by  $24.350 \pm 9.405 \text{ cm}^3$  and left ventricular myocardial mass by  $15.333 \pm 43.016 \text{ g}$  relative to the baseline level. The average increase in walking distance according to the results of the 6MWT, after 1 year of therapy, was  $76.067 \pm 83.561 \text{ m}$ . The average values of FVC and FEV1 did not change statistically significantly. 9 AEs were registered in 3 patients (100.0%) of mild severity, mainly from the liver and biliary tract, and 3 ARs, which were infusion reactions and were registered mainly in the first 4 months of therapy. During the analyzed period, the frequency of formation of ADAs at screening was in 2 patients, and at week 52 — in 3 patients, which indicates the development of *de novo* ADAs during treatment with veranafusp alfa in 1 patient.

**Conclusion.** Weekly intravenous administration of the drug under study to adult patients at a dose of 3 mg/kg for 1 year provided control of the level of GAG in the urine and stabilization and/or improvement of somatic symptoms according to spirometry, echocardiography, 6MWT, range of motion in large joints, liver and spleen size, comparable to the results of the effectiveness of treatment with idursulfase in patients previously receiving enzyme replacement therapy. There was a tendency to decrease the level of HS in the cerebrospinal fluid, which may indicate the ability of veranafusp alfa to penetrate the BBB and deliver idursulfase to brain tissue, preventing the accumulation of pathological substrate in the CNS to prevent neurodegenerative changes.

**Keywords:** mucopolysaccharidosis type II; Hunter syndrome; glycosaminoglycans; veranafusp alfa; Clotilia; HIR-Fab-IDS; efficacy; safety

**Abbreviations:** MPS II — type II mucopolysaccharidosis; FK — pharmacokinetics; PD — pharmacodynamics; GAG — glycosaminoglycans; CSF — cerebrospinal fluid; 6MT — 6-minute test; FVC — functional vital capacity of the lungs; AE — adverse events; AR — adverse reactions; SAR — serious adverse reactions; ADA — anti-drug antibodies; HS — heparan sulfate; DS — dermatan sulfate; VFE1 — volume of forced exhalation in the 1st second; BBB — blood-brain barrier; CNS — central nervous system; ERT — enzyme replacement therapy; IEC — independent ethics committee; IDMC — independent data monitoring committee; MRI — magnetic resonance imaging; Echo-CG — echocardiography; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; HR — heart rate; RR — respiratory rate; CT — clinical trials.

## ВВЕДЕНИЕ

Мукополисахаридоз II типа (МПС II), или синдром Хантера, — это лизосомная болезнь накопления с X-сцепленным рецессивным типом наследования. При МПС II мутации в гене *IDS* снижают активность лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы (I2S, Iduronate 2-sulfatase), что приводит к накоплению глюкозамингликанов (ГАГ), преимущественно фракций гепарансульфата (ГС) и дерматансульфата (ДС), в лизосомах клеток различных тканей и вызывает поражение паренхиматозных органов (гепато- и сплено-мегалия), опорно-двигательного аппарата, дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Прогрессирующее поражение центральной нервной системы (ЦНС) приводит к снижению интеллекта, аномалиям поведения, судорогам, нарушениям двигательной функции и речи [1]. МПС II — наиболее распространенная форма среди всех типов мукополисахаридозов. Частота заболевания в популяции оценивается как 1:140000–156000 новорожденных [2]. В Международный регистр больных с синдромом Хантера HOS (Hunter Outcome Survey), включено более 1000 пациентов [3].

Пациенты с МПС II нуждаются в пожизненном проведении ферментной заместительной терапии (ФЗТ) препаратами рекомбинантной идурсульфазы (IDS, Idursulfase), которая обладает эффектом эндогенного фермента [4, 5]. В РФ используются

зарегистрированные препараты Элапраза® и Хантераза® [6].

Доступные для ФЗТ препараты идурсульфазы не проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что ограничивает возможности влияния на течение нейродегенеративного процесса. В связи с этим, в клинической практике востребованы лекарственные средства, способные проникать через ГЭБ, для лечения нейропатической формы МПС II [7–9]. Акционерное общество (АО) «ГЕНЕРИУМ» ведет разработку препарата веренафусп альфа (Клотилия®, внутренний шифр GNR-055), действующим веществом которого является идурсульфаза, ковалентно связанная с C-концевой частью Fab-фрагмента (Fab, Fragment Antigen Binding) моноклонального антитела к инсулиновому рецептору человека (HIR, Human Insulin Receptor) (Рис. 1). Молекула создана по технологии «Троянского коня», где Fab-фрагмент выступает в роли «проводника», с высокой специфичностью связываясь со своей мишенью, инсулиновым рецептором (значение полумаксимальной концентрации для взаимодействия с инсулиновым рецептором составило  $EC_{50}=109,7 \pm 13,4 \text{ nM}$ ) [10], на клетках ГЭБ. Далее запускается естественный процесс рецептор-опосредованного трансцитоза, который «проводит» всю терапевтическую молекулу HIR-Fab-IDS через ГЭБ, и фермент попадает в мозг.

Для веренафуса альфа прогнозируется высокая степень распределения и реализация эффекта IDS в ЦНС и периферических органах. Специфическое связывание с маннозо-6-фосфатными остатками на олигосахаридных цепях мембранных маннозо-6-фосфатных рецепторов и с самим инсулиновым рецептором, представленными в соматических тканях, ассоциировано с ожиданием улучшенной интернализации фермента и последующим катаболизмом ГАГ, накопленных в органах основных систем организма, по сравнению с зарегистрированными препаратами с аналогичным механизмом действия [8, 9].

Рецептор инсулина экспрессируется практически во всех тканях организма человека. Для периферических тканей он выступает в качестве дополнительного к маннозо-6-фосфат-зависимому пути интернализации, увеличивая биодоступность рекомбинантного фермента для чувствительных к инсулину тканей. В отношении мозга конструкция обеспечит единственно возможный путь трансцитоза через слой клеток капиллярного эндотелия ЦНС, формирующего ГЭБ. Сайт связывания на рецепторе находится в стороне от сайта связывания инсулина, вследствие чего антитело не нарушает его транспорт и связывание. Таким образом, гибридный белок фрагмента антитела (Fab-участка) с ферментом должен специфически взаимодействовать с инсулиновым рецептором человека и при этом проявлять активность неизмененного фермента IDS.

В доклинических исследованиях показано, что идурсульфаз в составе модифицированной молекулы веренафуса альфа сохраняет основные функциональные свойства свободного рекомбинантного фермента; значения ее специфической ферментативной активности ( $2,16 \times 10^9$  Ед/моль) определялись в диапазоне, установленном для препарата Элапраза® ( $2,73 \times 10^9$  Ед/моль) и, по-видимому, незначительно превосходили ее в эквимольном соотношении [10], что позволяет ожидать от препарата как минимум сопоставимой эффективности при проведении ФЗТ.

Результаты КИ I фазы (IDB-MPS-I и IDB-MPS-I02) показали хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности веренафуса альфа при однократном внутривенном (в/в) введении в диапазоне доз 0,3–12 мг/кг здоровым добровольцам [11].

**ЦЕЛЬЮ** исследования фазы II–III (IDB-MPS-II-III) является изучение безопасности, фармакокинетики (ФК), фармакодинамики (ФД) и эффективности веренафуса альфа у пациентов разных возрастных групп с МПС II.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Исследуемый препарат

Действующим веществом веренафуса альфа (выпускается в концентрации 5 мг/мл для приготовления раствора для инфузий) является модифицированный рекомбинантный фермент IDS в составе гибридного белка HIR-FAB-IDS, полученный на линии клеток яичника китайского хомячка (Chinese Hamster Ovary; CHO), что обеспечивает идурсульфазе профиль гликозилирования, аналогичный естественному профилю эндогенного фермента (см. Рис. 1). Полученный белок очищается с помощью аффинной и ионообменной хроматографии с выполнением процессов специфической инактивации и удаления вирусов и рекомбинантной ДНК.

### Дизайн исследования

Многоцентровое открытое мультикогортное исследование безопасности, ФК, ФД и эффективности веренафуса альфа (АО «ГЕНЕРИУМ», Россия) у пациентов с МПС II проведено на базе 9 клинических центров РФ и 2 центров Республики Казахстан (РК). Набор взрослых пациентов в когорту 1 проводился в 2 центрах: ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

Исследование фазы II-III (IDB-MPS-II-III) было инициировано после одобрения Советом по этике Минздрава России (выписка из протокола № 273 от 20.04.2021 г.), Центральной комиссией по биоэтике Минздрава Республики Казахстан и получения разрешений Минздрава России (№ 499 от 03.09.2021 г.) и Минздрава Республики Казахстан. Этическая экспертиза проводилась Независимыми этическими комитетами (НЭК) исследовательских центров. Для оценки безопасности в исследовании были учреждены Независимый комитет по мониторингу данных (НКМД) и Комитет по мониторингу безопасности. Дизайн и программа исследования соответствовали этическим принципам Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г.) в последней редакции (2024 г.), решению Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза», стандартам Надлежащей клинической практики Международного Совета по гармонизации ICH GCP (E6) и действующим нормативным требованиям РФ и РК.

Исследование проводилось в три этапа с последовательным набором пациентов возрастные когорты с учетом назначенной дозировки. В первый этап (когорты 1) были включены 3 пациента  $\geq 18$  лет (Рис. 2). После анализа данных первого этапа и одобрения НКМД во второй этап (когорты 2–7)

проводилось включение 15 пациентов (на момент промежуточного отчета) в возрасте <18 лет (результаты готовятся к публикации). В представленный промежуточный анализ вошли результаты оценки безопасности, ФК, ФД и эффективности первого этапа у взрослых пациентов с индивидуальным повышением дозы 1–2–3 мг/кг, включая этапы скрининга (4 недели) и периода лечения (52 недели).

### Пациенты

**Критерии включения.** На первом этапе согласно критериям включения, в исследование включались пациенты мужского пола в возрасте  $\geq 18$  лет, согласившиеся приостановить лечение стандартной ФЗТ (в еженедельной дозе 0,5 мг/кг согласно инструкции) за 7 дней до первого введения веренафуспа альфа. Участие в исследовании было добровольным и включало подписание информационного листка с формой информированного согласия.

**Критерии невключения.** Согласно критериям невключения в исследование не допускались лица с повышенной чувствительностью к идурсульфазе / любому другому компоненту препарата, при наличии нейтрализующих антител к препарату стандартной ФЗТ или состояний, потенцирующих риск терапевтического вмешательства. Ограничениями к участию в исследовании являлись противопоказания к проведению люмбальной пункции и магнитно-резонансной томографии (МРТ), трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови / костного мозга в анамнезе, переливание крови / компонентов крови или вакцинация в течение 30 дней до скрининга. В исследование не включались лица с положительными результатами теста к вирусу иммунодефицита человека, с активным вирусным гепатитом В и / или С и с плохо контролируемым судорожным синдромом в анамнезе.

**Критерии исключения.** В соответствии с критериями исключения пациент мог прекратить участие в исследовании при его отказе от дальнейшего участия, наличии состояния, препятствующего выполнению процедур протокола или ставящего под угрозу его безопасность, низкой приверженности терапии или несоблюдении требований протокола, развитии нежелательной реакции (НР) или нейтрализующих антилекарственных антител (АЛА), влияющих на безопасность и эффективность терапии и препятствующих дальнейшему участию в исследовании, при потере контакта с ним или по решению исследователя.

### Лечение

**Дозирование и схема применения.** Выполнялось внутривенное инфузионное еженедельное введение препарата в дозах

1–3 мг/кг. Индивидуальное повышение дозы (1–2–3 мг/кг) выполняли каждые 2 недели на один дозовый уровень 2 и 3 мг/кг с последующим введением в дозе 3 мг/кг длительностью до 52 недель (всего 52 еженедельные инфузии). Стартовая доза веренафуспа альфа в исследовании IDB-MPS-II-III была выбрана на основании анализа режимов дозирования в исследовании I фазы IDB-MPS-I с использованием подходов NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) — максимальная доза без наблюдаемого отрицательного эффекта и MABEL (Minimal Anticipated Biological Effect Level); доза, оказывающая минимальное ожидаемое биологическое действие с учетом информации об эффективности и безопасности у пациента препаратов данного класса со схожими механизмами действия [10, 11]. Десятикратная максимальная введенная доза (3 мг/кг) составляет NOAEL, при этом рассчитанные на основании доклинических данных по безопасности диапазоны доз при многократном применении составили максимально 30 мг/кг для взрослых (терапевтический индекс 100)<sup>1,2</sup> [11].

Длительность и скорость введения были выбраны, учитывая результаты исследования схожего по составу формуляции и типу действующего вещества (идуридаза с IgG доменом к рецептору инсулина) валанафуспа альфа [7]. Веренафусп альфа вводился еженедельно в/в, в течение 3-х часов ( $\pm 10$  минут). Скорость введения препарата была выбрана с учетом рекомендаций по продолжительности инфузии препарата Элапраза® [6,12] и на основании общих свойств веренафуспа альфа. Курс терапии включал 52 инфузии.

### Критерии оценки результатов исследования

Промежуточный анализ был проведен по окончании 52 недель терапии. Длительность наблюдения и сроки забора биологического материала (моча, кровь и СМЖ) для оценки ФК / ФД параметров были выбраны на основании результатов предыдущих исследований веренафуспа альфа, опубликованных данных препарата Элапраза® [6,12] и доступных данных разработки аналогичных препаратов, способных преодолевать ГЭБ: валанафуспа альфа, комплексной молекулы антитела к инсулиновому рецептору и идуридазы (AGT-181) и пабинафуспа альфа, комплексной молекулы антитела к

<sup>1</sup> European Medicines Agency. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in human and early clinical trials with investigational medicinal products», 2018. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-and-mitigate-risks-first-human-and-early-clinical-trials-investigational-medicinal-products-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-and-mitigate-risks-first-human-and-early-clinical-trials-investigational-medicinal-products-revision-1_en.pdf)

<sup>2</sup> FDA Guidance for Industry. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, 2005. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/72309/download>

трансферриновому рецептору и идурсульфазы (JR-141, IZCARGO®) [7-9].

Параметры ФК включали  $C_{\max}$  и  $C_{\min}$  (максимальная и минимальная концентрации),  $AUC_{0-t}$  и  $AUC_{0-\infty}$  (площадь под кривой «концентрация–время» от нулевого момента до последнего момента измерения или бесконечности),  $T_{1/2}$  (период полувыведения) и CL (общий клиренс). Отбор образцов крови проводился до начала инфузии, через 3 часа /окончание инфузии и через 30 мин, 60 мин, 90 мин, 2 ч, 4 ч, 6 ч и 24 ч после ее завершения. Отбор образцов СМЖ для измерения концентрации препарата в ликворе проводился до первого введения препарата (День 1) и через 2 часа после окончания инфузии (Недели 10 и 52). Концентрации исследуемого препарата в сыворотке крови и СМЖ определяли валидированным методом иммуноферментного анализа (ИФА) в соответствии с требованиями GLP.

Параметры ФД включали анализ динамики экскреции ГАГ (ГС и ДС) с мочой, а также их концентрацию в сыворотке крови и СМЖ после многократного введения веренафуса альфа по сравнению с исходным уровнем. Измерения выполняли методом ИФА анализа с использованием наборов «Human HS (Heparan Sulfate) ELISA Kit», кат. № E-EL-H2364 и «Human DS (Dermatan Sulfate) ELISA Kit», кат. № E-EL-H1725 (Elabscience®, США). Отбор образцов выполняли на скрининге до проведения последней инфузии идурсульфазы в рамках стандартной ФЗТ и в период лечения в День 1 (Н1), Н4, Н8, Н10, Н14, Н26, Н30, Н34, Н40, Н45 и Н52. Анализ мочи общий проводился на скрининге и в период лечения в День 1 (Н1), Н10, Н17, Н34, Н42 и Н52. Уровни ГАГ в моче рассчитывались с учетом уровня креатинина. Определение уровня ГАГ (ГС и ДС) в крови проводилось на скрининге до проведения последней инфузии идурсульфазы в рамках стандартной ФЗТ и в период лечения в День 1 (Н1), Н4, Н8, Н10, Н14, Н26, Н30, Н34, Н40, Н45 и Н52. Определение уровня ГАГ (ГС и ДС) в СМЖ проводилось в период лечения до первого введения препарата GNR-055 в День 1 (Н1) и через 2 часа после окончания инфузии в недели Н10 и Н52.

Параметры эффективности включали динамику изменений объема движений в крупных суставах, объема печени и селезенки по данным МРТ, результаты теста 6МТ, изменения массы миокарда левого желудочка по данным эхокардиографического исследования (Эхо-КГ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) по данным спирометрии. Динамика экскреции ГАГ (ГС и ДС) с мочой и их уровня в сыворотке крови (Неделя 4, Неделя 8, Неделя 10, Неделя 26 и Неделя 52) и в СМЖ (Неделя 10

и Неделя 52 (Н52) оценивалась по сравнению с исходным уровнем. Динамика изменения объема движений в крупных суставах, объема печени и селезенки по данным МРТ, результатов 6МТ, массы миокарда левого желудочка по данным Эхо-КГ и изменения ФЖЕЛ по данным спирометрии оценивалась на 10, 26 и 52 неделях исследования по сравнению с исходным уровнем.

Полное физикальное обследование проводилось на скрининге и в период лечения День 1 (Н1), День 2 (Н1), Н2-Н4, Н7, Н10, Н16, Н21, Н26, Н30, Н35, Н39, Н43, Н47 и Н52.

Оценка показателей жизненно важных функций включала измерение температуры тела (аксиллярная температура), систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхательных движений (ЧДД) и проводилась на скрининге и в период лечения перед/после каждой инфузии веренафусп альфа, а также при развитии инфузионной реакции по решению исследователя и на каждом новом дозовом уровне (2 мг/кг и 3 мг/кг) во время проведения инфузии и через 1, 4, 6 и 24 часа после ее окончания: Н4 и Н7.

Электрокардиография (ЭКГ) проводилась в 12 стандартных отведениях на скрининге и в период лечения: Н10, Н16, Н26, Н40 и Н52. Эхо-КГ, спирометрия, гониометрия, 6МТ и МРТ органов брюшной полости для контроля размеров печени и селезенки проводились на скрининге и в период лечения: Н10, Н26 и Н52.

Анализы крови клинический и биохимический проводились на День 1 (Н1), Н10, Н17, Н34, Н42 и Н52.

Параметры безопасности и иммуногенности включали оценку частоты и тяжести нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных нежелательных явлений (СНЯ), связанных с применением исследуемого препарата. Проводился качественный и количественный анализ нежелательных реакций (НР), серьезных нежелательных реакций (СНР), частоты развития аллергических и инфузионных реакций, оценивалась частота образования антилекарственных антител (АЛА) и их нейтрализующая активность. Инфузионные НР отдельно учитывались и анализировались. Определение АЛА и их нейтрализующей активности к препарату веренафусп альфа проводилось в День 1 (Н1), Н4, Н10, Н26, Н40 и Н52 с использованием валидированного метода иммуноферментного анализа.

#### Статистический анализ

Популяции для оценки параметров ФК и ФД состояли из пациентов, для которых были получены данные, достаточные для оценки хотя бы одного параметра. В анализ безопасности и

иммуногенности SAF (Safety Analysis Set) были включены пациенты, получившие хотя бы одно введение препарата. Основной группой для описания исходных характеристик и анализа параметров эффективности являлась популяция FAS (Full Analyses Set). Пациенты, завершившие исследование без существенных отклонений от протокола, вошли в PP-популяцию (Per-Protocol Analysis Set).

Учитывая орфанный характер заболевания было запланировано включение до 4 пациентов в когорту 1 первого этапа исследования. Размер когорты 1 был определен с учетом изучаемых дозовых уровней исследуемого препарата, возможности оценки результатов НКМД для принятия решения о переходе ко 2 этапу исследования и доступности пациентов с МПС II для участия в исследовании, общее число которых в РФ составляет 140 человек [13]. Тестирования статистических гипотез запланировано не было. В связи с этим анализ носил описательный характер. Для количественных показателей рассчитывались: число наблюдений (N), минимальное и максимальное значения (Min, Max), среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), 95% доверительный интервал для среднего, медиана (Me), межквартильный размах (IQR). Для фармакокинетических параметров дополнительно рассчитывались геометрическое среднее (gMean) и коэффициент вариации (CV%). Для качественных показателей определялись абсолютные значения и доли (%). Для оценки динамики количественных показателей между визитами применялся t-критерий (критерий Стьюдента) для зависимых выборок, либо тест Уилкоксона. Оценка динамики качественных показателей между визитами была проанализирована с помощью критерия Макнемара или критерия Кохрана.

Для анализа данных в исследовании использовались программы Stata 14 и PkSolver или R версии 4.4.2.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Исходная характеристика пациентов

В рамках промежуточного анализа была проведена оценка данных 3 взрослых пациентов европеоидной расы мужского пола с установленным диагнозом МПС II (синдром Хантера) ненейропатической формы, подтвержденным на основании молекулярно-генетического анализа и показателя активности фермента I2S.

Средний возраст пациентов составил  $32,67 \pm 13,32$  лет (диапазон от 18,0 до 44 лет), средняя масса тела —  $62,93 \pm 11,29$  кг, средний рост —  $158,33 \pm 8,96$  см. Отклонений показателей функции щитовидной железы от референсных значений выявлено не было. Все пациенты до включения в исследование получали стандартную

ФЗТ еженедельно в виде внутривенной инфузии идурсульфазы — 1 пациент, идурсульфазы бета — 2 пациента.

### Анализ параметров фармакокинетики препарата веренафуспа альфа

Репрезентативные кривые средних концентраций веренафуспа альфа в сыворотке крови при введении в нарастающих дозах 1, 2 и 3 мг/кг на разных неделях исследования представлены на Рисунке 3.

После многократного в/в введения в течение 52 недель среднее значение  $C_{max}$  было достигнуто в конце введения препарата в точке 3 часа  $\pm 10$  минут / окончание инфузии  $\pm 5$  минут с последующим снижением до временной точки 24 часа  $\pm 20$  минут после окончания введения (табл. 1, Рис. 3). После многократного введения препарата в дозе 3 мг/кг средние значения концентраций веренафуспа альфа на 26 и 52 неделях увеличивались, составив  $15085,63 \pm 4432,99$  нг/мл (Неделя 52).

На этапе 1 концентрация веренафуспа альфа в СМЖ возрастала с увеличением дозы, и у одного из трех пациентов после введения в дозе 3 мг/кг на неделе 10 достигала 272,57 пг/мл.

### Анализ параметров фармакодинамики препарата веренафуспа альфа

**Изменения уровня ГАГ в моче.** Анализ уровня ГАГ указывает на стабилизацию/понижение данного показателя на фоне приема веренафуспа альфа (без достижения статистически значимого различия средних значений показателя). Основной анализ ГАГ в моче проводился по концентрации ГС в пересчете на креатинин в моче (табл. 2).

Через 1 год терапии исследуемым препаратом средний уровень ГС в моче имел тенденцию к снижению, а средний уровень ДС оставался стабильным. На Неделе 52 снижение уровня ГС в моче наблюдалось у 2 (66,6%) из 3 пациентов и составило у одного пациента 47,59%, у второго — 61,77% относительно исходного уровня; снижение уровня ДС было отмечено у 2 (66,6%) из 3 пациентов и составило у одного пациента 15,11%, у другого — 30,11% относительно исходного уровня.

**Изменения уровня ГАГ в крови.** Основным анализом ГАГ в крови проводился по концентрации ГС и ДС. Изменения уровня ГС и ДС не достигли порога статистической значимости. Снижение уровня ГС в сыворотке крови на Неделе 52 относительно исходного уровня наблюдалось у 1 (33,3%) из 3 пациентов и составило 37,04% относительно исходного уровня; снижение уровня ДС отмечено у 2 (66,6%) из 3 пациентов и составило у одного пациента 50,5%, у второго — 69,6% относительно исходного уровня.

**Изменения уровня гликозаминогликанов в СМЖ.** Основным анализом ГАГ в СМЖ проводился по концентрации ДС и ГС (Рис. 4 и 5).

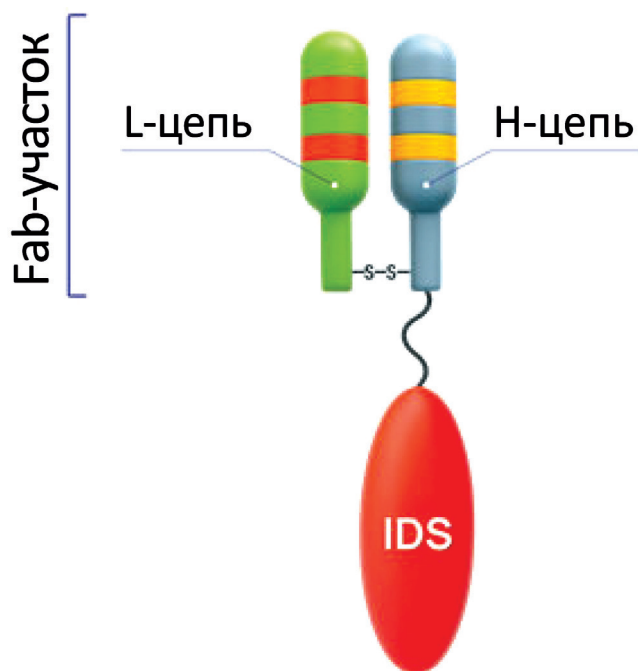


Рисунок 1 — Структура гибридного белка HIR-Fab-IDS.

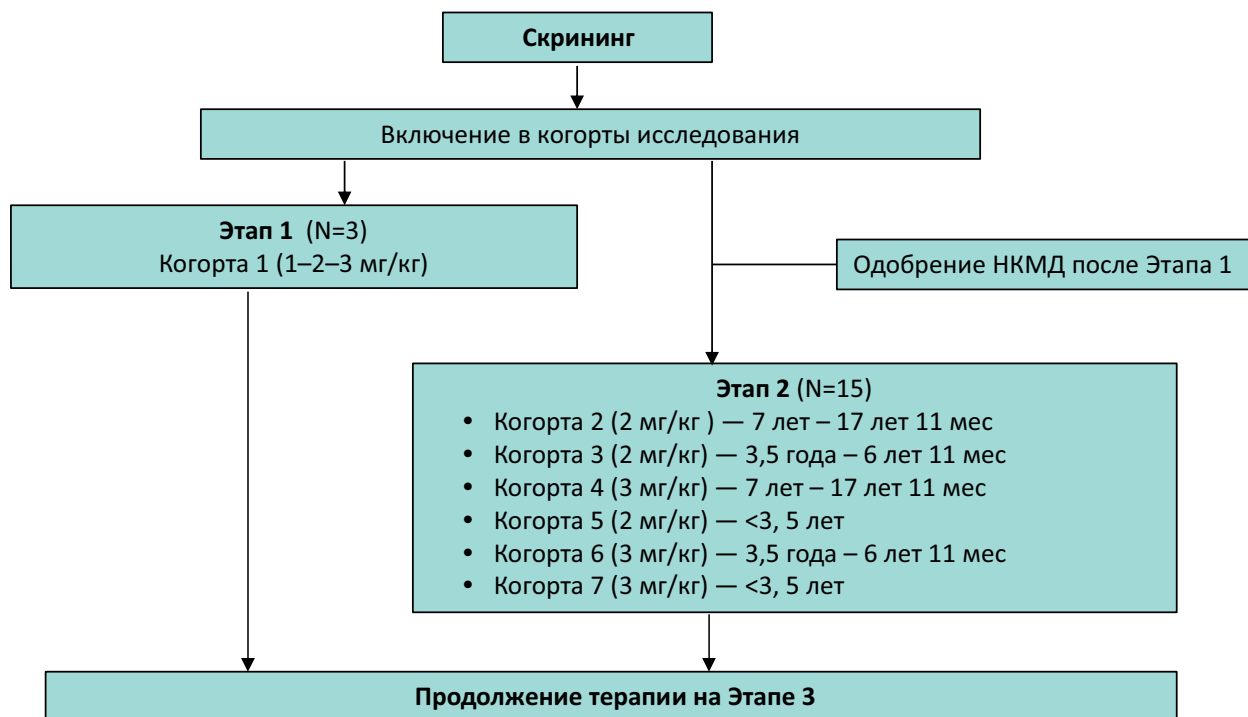
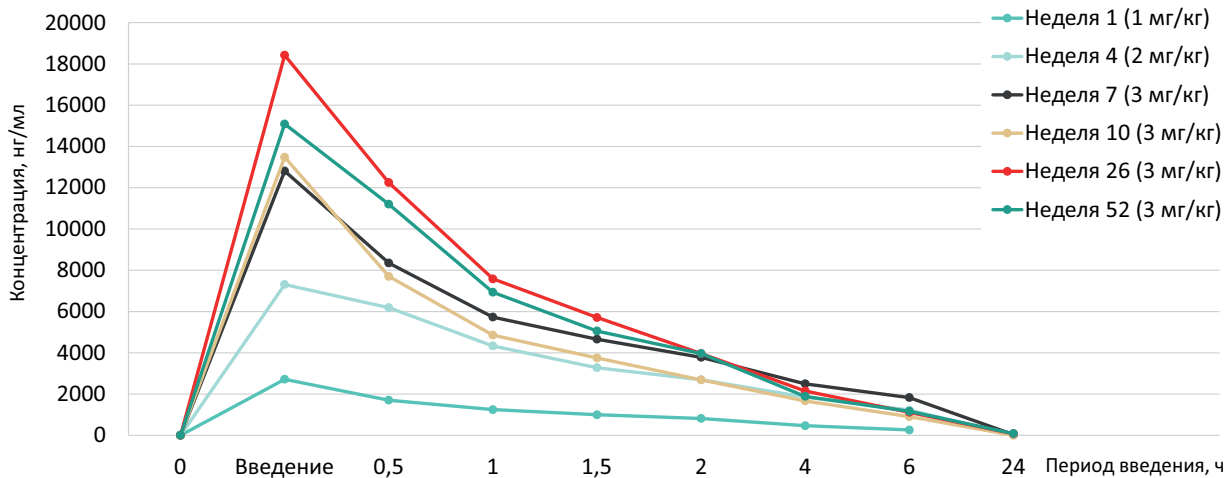


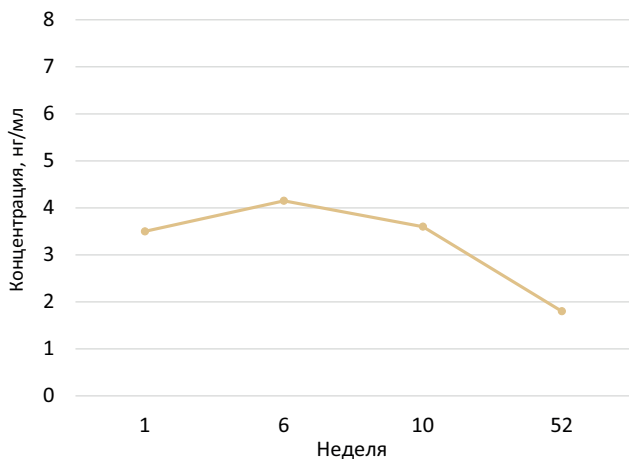
Рисунок 2 — Схема исследования.

Примечание: НКМД — независимый комитет по мониторингу данных.

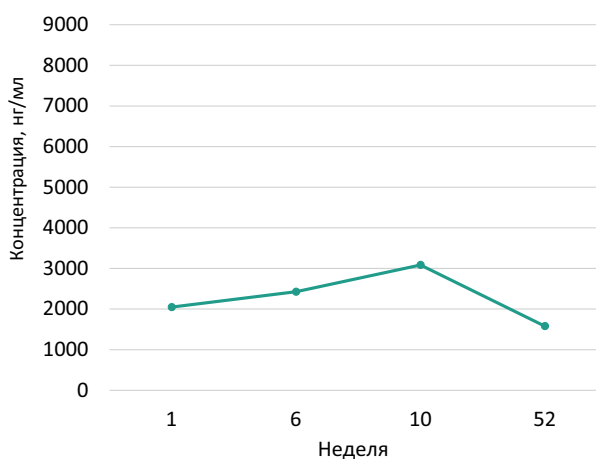


**Рисунок 3 — Средняя концентрация веренафуспа альфа в сыворотке крови взрослых пациентов с МПС II через 0–24 часа после проведения инфузии в нарастающих дозах 1, 2 или 3 мг/кг.**

Примечание: на неделе 1 — 1 мг/кг, на неделе 4 — 2 мг/кг, на неделях 7, 10, 26 и 52 — 3 мг/кг.



**Рисунок 4 — Динамика изменения уровня дерматансульфата в спинномозговой жидкости (медиана) взрослых пациентов с мукополисахаридозом II типа, получавших 3 мг/кг веренафусп альфа.**



**Рисунок 5 — Динамика изменения уровня гепарансульфата в спинномозговой жидкости (медиана) взрослых пациентов с мукополисахаридозом II типа, получавших 3 мг/кг веренафусп альфа.**

**Таблица 1 — Фармакокинетические параметры в сыворотке крови взрослых пациентов с мукополисахаридозом II типа, получавших 3 мг/кг веренафуспа альфа**

Недели	Фармакокинетические параметры (Me [Q1; Q3])				
	AUC <sub>0-t</sub> , нгхч/мл	C <sub>max</sub> , нг/мл	AUC <sub>0-∞</sub> , нгхч/мл	T <sub>1/2</sub> , ч	CL, мл/ч
Н 10	19333,97 [15196,57; 22558,86]	11762,17 [10529,78; 15568,50]	24163,24 [18251,11; 26818,71]	2,22± [2,20; 2,56]	124,16 [112,97; 183,64]
Н 26	24189,42 [22632,87; 36005,87]	19563,13 [17489,35; 19925,37]	24940,8 [23343,37; 36575,70]	1,31 [1,29; 2,44]	120,29 [91,26; 129,12]
Н 52	39131,58 [24921,26; 41636,72]	15990,94 [13130,40; 17493,51]	39293,12 [25006,57; 42202,66]	3,25 [1,92; 3,97]	76,35 [71,43; 178,10]

Примечание: C<sub>max</sub> — максимальная концентрация; C<sub>min</sub> — минимальная концентрация; AUC<sub>0-t</sub> — площадь под кривой «концентрация-время» от нулевого момента до последнего момента измерения; AUC<sub>0-∞</sub> — площадь под кривой «концентрация-время» от нулевого момента до бесконечности; T<sub>1/2</sub> — период полувыведения; CL — общий клиренс.

**Таблица 2 — Динамика изменения уровня глюкозамингликанов относительно исходного уровня у взрослых пациентов с мукополисахаридозом II типа, получавших 3 мг/кг веренафуспа альфа**

ГАГ	Визит	Уровень ГАГ в моче, мг/ммоль креатинина		Уровень ГАГ в крови, нг/мл		Уровень ГАГ в СМЖ, нг/мл	
		Mean±SD	Δ*	Mean±SD	Δ*	Me	Q1; Q3
ГС	Скрининг	0,00815±0,00782	-0,00300	695,554±100,089	2,669	2090,41	1588,5; 2570,8
	Неделя 52	0,00515±0,00395	±0,00466	698,223±180,357	±256,752	1579,53	1574,88; 3012,88
ДС	Скрининг	0,00677±0,00659	0,00101	4,866±1,800	-0,360	3,5	3,1; 4,95
	Неделя 52	0,00778±0,00957	±0,00306	4,506±5,004	±4,504	1,8	1,15; 4,39

Примечание: \* Δ — изменение относительно исходного уровня; ГАГ — глюкозамингликаны; ГС — гепарансульфат; ДС — дерматансульфат; СМЖ — спинномозговая жидкость.

**Таблица 3 — Изменение объема движений в крупных суставах на Неделе 52 по сравнению с исходными значениями у взрослых пациентов с мукополисахаридозом II типа, получавших 3 мг/кг веренафуспа альфа**

Функция сустава	Левый сустав (Mean±SD)	Правый сустав (Mean±SD)
Плечевые суставы		
Сгибание	0,000±0,000°	1,000±3,606°
Разгибание	10,000±17,321°	11,667±12,583°
Отведение	6,667±11,547°	(-1,667±7,63°)
Тазобедренные суставы		
Сгибание	1,667±2,887°	(-1,667±7,638°)
Разгибание	1,667±2,887°	0,000±5,000°
Отведение	(-1,667±2,887°)	(-1,000±3,606°)
Локтевые суставы		
Сгибание	3,333±5,774°	3,333±5,774°
Разгибание	(-8,333±7,638°)	(-5,000±5,000°)
Коленные суставы		
Сгибание	3,333±5,774°	3,333±5,774°
Разгибание	0,000±0,000°	0,000±0,000°

Анализ уровня ГАГ показал, что через 1 год терапии исследуемым препаратом отмечалась тенденция к снижению уровня ГС и ДС в СМЖ после увеличения дозы до 3 мг/кг на неделю 6. На Неделе 52 снижение уровня ДС отмечено у 2 (66,6%) из 3 пациентов в диапазоне 17,19–80,96% (Рис. 4).

Снижение уровня ГС в СМЖ наблюдалось у 2 (66,6%) из 3 пациентов и составило у одного пациента 23,30%, у второго — 48,95% относительно исходного уровня (Неделя 1), начиная с 10 недели после достижения дозы 3 мг/кг. Концентрация

ГС у этих пациентов к концу периода лечения (Неделя 52) была сопоставима с данными субъектов без МПС II, у которых медиана концентрации ГС составила 1290,9 нг/мл (Рис. 5).

#### Анализ параметров эффективности препарата веренафуспа альфа

Динамика объема движений в крупных суставах характеризовалась стабилизацией и/или улучшением моторики. Поддержание стабильного состояния или тенденция увеличения объема

движений в крупных суставах через 52 недели терапии исследуемым препаратом наблюдалась по показателям гониометрии в плечевых, тазобедренных, локтевых и коленных суставах. Незначимая тенденция снижения объема движений через 52 недели терапии была зафиксирована при отведении правого плечевого сустава, при сгибании правого тазобедренного сустава и отведении левого и правого тазобедренных суставов, при разгибании левого локтевого сустава (табл. 3).

Динамика соматических проявлений МПС II характеризовалась тенденцией прироста дистанции ходьбы по результатам 6МТ на  $76,067 \pm 83,561$  м ( $p=0,25$ ) в исследуемой когорте пациентов на 52 неделе.

Через 52 недели терапии исследуемым препаратом отмечены тенденции к снижению объема печени на  $42,500 \pm 218,496$  см<sup>3</sup>, объема селезенки на  $24,350 \pm 9,405$  см<sup>3</sup> и массы миокарда левого желудочка на  $15,333 \pm 43,016$  г (~9%;  $p=1,0$ ) относительно исходного уровня. Средние показатели ФЖЕЛ и ОФВ1 статистически значимо не менялись и составили 2,63 л и 1,5 л на неделе 52 соответственно.

#### Анализ параметров безопасности препарата веренафусп альфа

**Общая характеристика параметров безопасности.** Было зарегистрировано 9 эпизодов НЯ у 100% пациентов. НЯ были зарегистрированы в классах систем органов инфекции и инвазии (100%), нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей (66,7%), нарушения со стороны сердца (33,3%) и желудочно-кишечные нарушения (33,3%); у всех пациентов НЯ имели степень тяжести 1 (легкая).

Явлений гипогликемии в период лечения в течение 52 недель при еженедельном внутривенном введении исследуемого препарата GNR-055 не выявлено. 77,8% зарегистрированных НЯ завершились выздоровлением, для большинства из которых (66,7%) не потребовалась лекарственная терапия.

**Нежелательные реакции.** Эпизоды НР отмечались у 1 (33,3%) пациента. Все три зарегистрированных НР относились к инфузионным реакциям и характеризовались возникновением 1 (33,3%) эпизода пароксизмальной тахикардии и 2 (66,7%) эпизодов тошноты. Все зарегистрированные в анализируемый период инфузионные реакции (100,0%) полностью разрешились без применения лекарственной терапии. Данные инфузионные реакции наблюдались в течение первых 2-х месяцев от начала терапии исследуемым препаратом и не требовали изменения режима его введения.

**Анализ иммуногенности.** АЛА к идурсульфазе на скрининге до введения исследуемого препарата выявлялись у 2 пациентов, а на неделе 52 —

у 3 пациентов, что свидетельствует о развитии *de novo* АЛА на фоне терапии веренафуспом альфа — у 1 пациента.

Профиль безопасности веренафуспа альфа соответствовал описанному для гибридных белков на основе идурсульфазы и включал преимущественно контролируемые НЯ легкой и умеренной степени тяжести, среди которых отмечалось только три НР в виде преходящих инфузионных реакций.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Ассимиляция научных знаний в сфере клеточно-молекулярных механизмов формирования МПС II и современных биотехнологических достижений привела к разработке рекомбинантных аналогов фермента I2S. Внедрение в клиническую практику идурсульфазы существенно улучшило прогноз у пациентов с МПС II [12], однако существенным ограничением используемой ФЗТ является неспособность проникать через ГЭБ и влиять на течение нейродегенеративного процесса, развивающегося у большей части пациентов. В настоящее время разрабатываются препараты для лечения нейропатической формы МПС II, действующие по принципу «Троянского коня» и использующие эндогенные рецепторы на клетках ГЭБ для доставки фермента в мозг (в Японии в 2021 году зарегистрирован препарат IZCARGO® на основе идурсульфазы и трансферринового рецептора) [14]. Исследуемый веренафусп альфа (Клотилия®, АО «ГЕНЕРИУМ») представляет собой лекарственное средство, содержащее фермент идурсульфазу, ковалентно связанную с Fab-фрагментом антитела к инсулиновому рецептору, для доставки ФЗТ в ткани ЦНС. Аналогично действующему веществу препарата Элапраза®, мембранные маннозо-6-фосфатные рецепторы используются для интернализации фермента в ткани, при этом ожидается улучшенное распределение веренафуспа альфа за счет благоприятного профиля распределения эндогенного инсулинового рецептора в тканях основных органов.

Доклинические исследования продемонстрировали эффективность веренафуспа альфа на животной модели МПС II. Препарат успешно проникал через ГЭБ приматов (0,56–1,09 нг эквивалентно нг вещества/на г ткани в различных отделах мозга), радиоактивно меченая идурсульфаза в большинстве отделов мозга не детектировалась [10].

Согласно представленным промежуточным результатам исследования IDB-MPS-II-III, фармакокинетический профиль веренафуспа альфа после многократного применения у взрослых пациентов с МПС II соответствует характеру распределения гибридных белков моноклональных антител с ферментом [7–9].

Результаты, полученные при проведении анализа первого этапа исследования IDB-MPS-II-III после 1 года терапии веренафуспом альфа, были сравнимы с данными, полученными при долгосрочном применении идурсульфазы в отношении уровня ГАГ в моче и сыворотке крови у пациентов с МПС II, ранее получавших стандартную ферментную заместительную терапию [15, 16].

Анализируя ФД биоаналогов идурсульфазы, ряд авторитетных источников опираются на снижение уровня ГАГ в моче пациентов с МПС II через год терапии [17–19]. Однако не у всех пациентов наблюдается снижение показателей ГАГ в моче в период первого года лечения идурсульфазой. Показано, что на протяжении первого года ФЗТ возможны колебания среднего изменения данного показателя от ~40 до 60% [20]. Более того, описано превышение верхней границы нормы для данного показателя у 31 (32,9%) из 94 пациентов через 3 года лечения идурсульфазой [16, 21], при этом уровень ГАГ в моче снижался от 362,0 мкг/мг креатинина на исходном уровне до 81,7 мкг/мг. Уменьшение эффективности ФЗТ по показателю ГАГ в моче может быть связано с выработкой антител к препарату, при этом влияние АЛА на клинические показатели эффективности и безопасности остается недоказанным [17, 22–24]. На выраженность динамики ГАГ также мог повлиять эффект применявшейся ранее ФЗТ у отдельных участников исследования. Продемонстрированная стабилизация почечной экскреции ГАГ на фоне применения веренафуспа альфа в исследовании IDB-MPS-II-III согласуется с данными литературы. Различия результатов в цитируемых исследованиях, вероятнее всего, обусловлены широким разбросом популяционных характеристик в статистически небольших выборках пациентов.

В нашем исследовании у одного пациента наблюдалось снижение уровня ГС в сыворотке крови на Неделе 52, составившее 37,04% от исходного уровня, снижение уровня ДС у двух пациентов составило 50,5% и 69,6% относительно исходного уровня.

Анализ уровня ГАГ в СМЖ показал, что через 1 год терапии исследуемым препаратом снижение уровня ГС и ДС отмечалось у 2 (66,6%) пациентов. На Неделе 52 снижение уровня ГС в СМЖ составило у одного пациента 23,30%, у второго — 48,95% относительно исходного уровня (неделя 1); снижение уровня ДС отмечалось у 2 (66,6%) из 3 пациентов в диапазоне 17,19–80,96%.

Предполагается, что накопление ГАГ, преимущественно фракции ГС, в паренхиме головного мозга приводит к развитию нейрокогнитивных нарушений при МПС II [25]. Установлено, что в СМЖ пациентов с МПС II

содержится более высокая концентрация ГС [16, 25, 26]. В исследовании С.J. Hendriksz и соавт. показано, что у здоровых добровольцев в зависимости от возраста средний уровень ГАГ в СМЖ ниже ~200 нг/мл и находится в диапазоне 50–70 нг/мл. Тогда как у больных с МПС II концентрация ГАГ в СМЖ повышена, в среднем  $\geq 350,0$  нг/мл при отсутствии когнитивных нарушений, и  $\geq 850,0$  нг/мл — у детей с нейропатической формой заболевания и наличием когнитивных расстройств [25]. В другом исследовании концентрация ГС в СМЖ составляла от 0,8 до 1,7 мкмоль/л у пациентов с МПС II без когнитивных нарушений и от 2,3 до 4,3 мкмоль/л у пациентов с МПС II и когнитивными нарушениями [26]. Следовательно, мониторинг уровня ГС в СМЖ дает информацию о степени поражения нервной системы у пациентов с МПС II и может служить объективным параметром оценки эффективности лечения [27].

Анализ уровня ГАГ в СМЖ продемонстрировал снижение ГС на 52 неделе у большинства пациентов первого этапа исследования IDB-MPS-II-III. При этом динамика средних значений ГС в СМЖ была статистически незначима, вероятно, в связи с малым объемом выборки и наличием ненейропатической формы заболевания, но медианный уровень ГС на неделе 52 был сопоставим с данными пациентов схожего возраста без МПС II.

Анализ результатов исследования IDB-MPS-II-III подтверждает способность веренафуспа альфа преодолевать ГЭБ. Наблюдавшаяся тенденция к снижению ГАГ в СМЖ указывает на способность препарата доставлять идурсульфазу в ткани головного мозга и подавлять накопление патологического субстрата в ЦНС. Таким образом, снижение ГАГ в СМЖ, наблюдавшееся в нашем исследовании, может отражать катаболическую активность веренафуспа альфа.

Другой зарегистрированный препарат ФЗТ, способный доставлять идурсульфазу в составе гибридного белка в ЦНС (IZCARGO®, JCR Pharmaceuticals), использует трансферриновый рецептор в качестве мишени на поверхности клеток ГЭБ. Минимальное присутствие рецептора в клетках мышечной ткани периферических органов предположительно могло стать причиной наблюдавшегося ограниченного терапевтического эффекта этого препарата на опорно-двигательный аппарат и сердечную функцию у пациентов МПС II [8]. Представленные промежуточные результаты изучения веренафуспа альфа, использующего в качестве мишени широко распространенный в ЦНС и периферических тканях инсулиновый рецептор, могут свидетельствовать о высокой эффективности препарата, в т.ч. при сравнении

с описанными в литературе результатами клинических исследований препаратов стандартной ФЗТ [28–30]. Так, согласно анализу HOS ( $n=94$ ), годовой курс терапии препаратами идурсульфазы обеспечивает стабилизацию большинства соматических проявлений МПС II [16, 30]. Показано, что дистанция, пройденная по результатам 6MT, увеличивается на 10,9% при введении идурсульфазы в дозе 0,5 мг/кг и на 27,9% при введении идурсульфазы в дозе 1,5 мг/кг в течение года [20]. В нашем исследовании еженедельное в/в введение веренафуса альфа взрослым пациентам ассоциировалось с тенденцией увеличения дистанции по результатам 6MT на ~15% ( $p=0,250$ ). Увеличение мобильности пациентов согласуется с зарегистрированным расширением (и / или стабилизацией) диапазона движений в крупных суставах после года терапии веренафусом альфа.

Согласно показателям спирометрии и Эхо-КГ, курс терапии веренафусом альфа обеспечил контроль функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем. По данным литературы через год лечения препаратами на основе рекомбинантной идурсульфазы функциональные показатели дыхательной и сердечно-сосудистой систем стабилизируются или отмечается тенденция к улучшению [18, 20, 21].

Описанное в литературе влияние идурсульфазы на размеры печени и селезенки заключается в снижении показателей у взрослых пациентов в среднем на треть или стабилизации объема органов при отсутствии гепатомегалии на момент начала терапии [16, 18, 30]. В исследовании IDB-MPS-II-III во взрослой популяции зарегистрирована тенденция к уменьшению размеров органов, которая, однако, не достигла уровня статистической значимости, наиболее вероятно, в связи с малым объемом выборки. Следует отметить отсутствие органомегалии на начальном этапе исследования IDB-MPS-II-III, поскольку включались ранее леченные пациенты.

Таким образом, при еженедельном в/в введении веренафуса альфа в течение года у взрослых пациентов сохранялся контроль уровня ГАГ в моче и крови и отмечалась тенденция к снижению концентрации ГС и ДС в СМЖ, что может свидетельствовать о способности веренафуса альфа проникать в ЦНС и оказывать терапевтическое действие на симптомы неврологических проявлений заболевания.

Профиль безопасности веренафуса альфа в исследовании IDB-MPS-II-III соответствовал описанному для препаратов на основе рекомбинантной идурсульфазы [16, 31, 32]. Зарегистрированные в исследовании НЯ/НР имели легкую или среднюю степень тяжести, предсказуемый спектр и легко контролировались.

В исследовании IDB-MPS-II-III частота инфузионных реакций у взрослых пациентов, составила 33,3% и была сопоставимой с оценками HOS (31,7%) [32].

Лечение веренафусом альфа в течение года ассоциировалось с появлением *de novo* АЛА к идурсульфазе у 1 (33,3%) пациента, что сопоставимо с данными других исследователей. При этом у 2 (66,7%) других пациентов АЛА выявлялись еще на скрининге, вероятно, к препаратам предшествующей ФЗТ. Так, в опорном КИ фазы II/III по оценке идурсульфазы на протяжении 53 недель терапии АЛА к препарату вырабатывались у ~50% пациентов [21]. Анализ данных 15 КИ в рамках систематического обзора установил частоту развития нейтрализующих АЛА в диапазоне 15,9–53,6%, [22]. Исследователи придерживаются мнения, что продукция АЛА не зависит от возраста и продолжительности лечения, а, вероятно, является маркером генотипа. Считается, что присутствие антител не является фактором, определяющим клинические исходы [22]. Выявленные АЛА не влияли на эффективность проводимой терапии.

Таким образом, в анализируемый период исследования веренафусп альфа продемонстрировал благоприятный профиль безопасности.

### Ограничения исследования

Единообразие исходных характеристик участников исследования и малый размер выборки в связи с орфанным характером заболевания существенно повышают вероятность недооценки реального клинического эффекта при статистической интерпретации результатов. Результаты исследования IDB-MPS-II-III ограничены временным диапазоном в 52 недели. Продолжение данного клинического исследования, а также проведение дополнительных клинических и наблюдательных исследований с участием большего числа пациентов и увеличением продолжительности наблюдения повысит репрезентативность результатов применения веренафуса альфа у пациентов с МПС II.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты промежуточного анализа применения веренафуса альфа (Клотилия®, АО «ГЕНЕРИУМ», Россия) у взрослых пациентов с МПС II на 1 этапе клинического исследования II–III фазы продемонстрировали характерные параметры ФК и способность обеспечивать фармакодинамический контроль метаболизма ГАГ, в том числе в ЦНС. Исследование подтвердило способность веренафуса альфа проникать через ГЭБ и уменьшать накопление ГАГ в ЦНС, что имеет важное значение для предупреждения развития нейродегенерации.

В анализируемый период веренафусп альфа продемонстрировал стабилизацию и/или улучшение соматических симптомов по показателям спирометрии, эхокардиографии, БМТ, диапазона движений в крупных суставах, размеров печени и селезенки, сопоставимые по эффективности с результатами лечения пациентов, ранее получавших ФЗТ идурсульфазой. Установлен

благоприятный профиль безопасности веренафуспа альфа.

Продолжение данного исследования и проведение новых исследований с включением большего числа пациентов позволят получить дополнительную информацию об эффективности и безопасности веренафуспа альфа в разных возрастных группах пациентов с МПС II.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Статья опубликована по результатам исследования, проводившегося при поддержке АО «ГЕНЕРИУМ».

### БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают признательность сотрудникам АО «ГЕНЕРИУМ» Р.А. Хамитову, Р.Р. Шукурову, О.А. Марковой, С.Б. Коротковой и Е.В. Решетник за помощь в организации и проведении данной научно-исследовательской работы, а также консультативную помощь при подготовке статьи.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Е.А. Лукина, Р.В. Пономарев, С.В. Тришина, Е.С. Габитова, Н.Д. Вашакмадзе, Г.А. Каркашадзе — проведение исследования, обработка данных и интерпретация результатов; Е.А. Лукина, Р.В. Пономарев, Н.Д. Вашакмадзе, Л.С. Намазова-Баранова — организация исследования, анализ данных, анализ и подбор литературных источников, написание текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Zanetti A., Tomanin R. Targeting Neurological Aspects of Mucopolysaccharidosis Type II: Enzyme Replacement Therapy and Beyond // *BioDrugs*. – 2024. – Vol. 38, No. 5. – P. 639–655. DOI: 10.1007/s40259-024-00675-0
- Scarpa M., Almásy Z., Beck M., Bodamer O., Bruce I.A., De Meirleir L., Guffon N., Guillén-Navarro E., Hensman P., Jones S., Kamin W., Kampmann C., Lampe C., Lavery C.A., Teles E.L., Link B., Lund A.M., Malm G., Pitz S., Rothera M., Stewart C., Tyłki-Szymańska A., van der Ploeg A., Walker R., Zeman J., Wraith J.E.; Hunter Syndrome Europea Expert Council. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease // *Orphanet J Rare Dis*. – 2011. – Vol. 6. – P. 72. DOI: 10.1186/1750-1172-6-72
- Muenzer J., Jones S.A., Tyłki-Szymańska A., Harmatz P., Mendelsohn N.J., Guffon N., Giugliani R., Burton B.K., Scarpa M., Beck M., Jangelind Y., Hernberg-Stahl E., Larsen M.P., Pulles T., Whiteman D.A.H. Ten years of the Hunter Outcome Survey (HOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry // *Orphanet J Rare Dis*. – 2017. – Vol. 12, No. 1. – P. 82. DOI: 10.1186/s13023-017-0635-z
- Захарова Е.Ю., Воскобоева Е.Ю., Семячкина А.Н., Вашакмадзе Н.Д., Гамзатова А.И., Михайлова С.В., Күцев С.И. Современные подходы к лечению синдрома Хантера // *Педиатрическая фармакология*. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 324–332. DOI: 10.15690/pf.v15i4.1947
- Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В., Захарова Е.Ю., Ревуненков Г.В., Лобжанидзе Т.В., Бабайкина М.А. Мукополисахаридоз II типа: эффективность ферментозаместительной терапии // *Вопросы современной педиатрии*. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 485–490. DOI: 10.15690/vsp.v18i6.2070
- Резолюция по итогам Экспертного совета «Современные возможности выбора ферментной заместительной терапии синдрома Хантера» // *Педиатрическая фармакология*. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 324–326. DOI: 10.15690/pf.v18i4.2247
- Giugliani R., Giugliani L., de Oliveira Poswar F., Donis K.C., Corte A.D., Schmidt M., Boado R.J., Nestrasil I., Nguyen C., Chen S., Pardridge W.M. Neurocognitive and somatic stabilization in pediatric patients with severe Mucopolysaccharidosis Type I after 52 weeks of intravenous brain-penetrating insulin receptor antibody-*iduronidase fusion protein (valanafusp alpha)*: an open label phase 1–2 trial. *Orphanet J Rare Dis*. – 2018. Vol. 5, No. 13(1). – P. 110. DOI: 10.1186/s13023-018-0849-8
- Okuyama T., Eto Y., Sakai N., Nakamura K., Yamamoto T., Yamaoka M., Ikeda T., So S., Tanizawa K., Sonoda H., Sato Y. A Phase 2/3 Trial of Pabinafusp Alfa, IDS Fused with Anti-Human Transferrin Receptor Antibody, Targeting Neurodegeneration in MPS-II // *Mol Ther*. – 2021. – Vol. 29, No. 2. – P. 671–679. DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.09.039
- Okuyama T., Eto Y., Sakai N., Minami K., Yamamoto T., Sonoda H., Yamaoka M., Tachibana K., Hirato T., Sato Y. Iduronate-2-Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial // *Mol Ther*. – 2019. – Vol. 27, No. 2. – P. 456–464. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.12.005
- Gusarova V.D., Smolov M.A., Lyagoskin I.V., Degterev M.B., Rechetnik E.V., Rodionov A.V. Pantyushenko M.S., Shukurov R.R. Characterization of a HIR-Fab-IDS, Novel

- Iduronate 2-Sulfatase Fusion Protein for the Treatment of Neuropathic Mucopolysaccharidosis Type II (Hunter Syndrome) // *BioDrugs*. – 2023. – Vol. 37, No. 3. – P. 375–395. DOI: 10.1007/s40259-023-00590-w
11. Смолярчук Е.А., Сологова С.С., Бушманова А.В., Асадова Г.З., Савостина И.Д., Хамитов Р.А., Шукуров Р.Р., Лягоскин И.В., Маркова О.А., Борозинец А.Ю. Оценка безопасности, переносимости и фармакокинетики веренафуспа альфа у здоровых добровольцев: результаты открытого мультикогортного исследования I фазы // *Терапевтический архив*. – 2025. – Т. 97, № 12. – С. 1009–1017. DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203550
  12. Muenzer J., Gucsavas-Calikoglu M., McCandless S.E., Schuetz T.J., Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) // *Mol Genet Metab*. – 2007. – Vol. 90, No. 3. – P. 329–337. DOI: 10.1016/j.ymgme.2006.09.001
  13. Buchinskaia N.V., Zakharova E.Y., Yulia S.K., Anastasia O.V., Skitchenko R.K., Aleksandr M.N., Kurilova V.I., Maximova Y.V., Aksyanova K.F., Bakulina E.G., Kononenko N.I., Osipova E.V., Kostik M.M., Kutsev S.I. Epidemiology of Mucopolysaccharidosis Type II According to the Register of the Russian Federation // *Turk Arch Pediatr*. – 2025. – Vol. 60, No. 1. – P. 41–47. DOI: 10.5152/TurkArchPediatr.2025.24158
  14. Yamamoto R., Kawashima S. [Pharmacological property, mechanism of action and clinical study results of Pabinafusp Alfa (Genetical Recombination) (IZCARGO® I.V. Infusion 10 mg) as the therapeutic for Mucopolysaccharidosis type-II (Hunter syndrome)] // *Nihon Yakurigaku Zasshi*. – 2022. – Vol. 157, No. 1. – P. 62–75. Japanese. DOI: 10.1254/fpj.21080
  15. Sohn Y.B., Yang A., Kim M.S., Kim J., Kim J.S., Oh Y., Jin D.K. Efficacy and safety of idursulfase beta in the treatment of mucopolysaccharidosis II: A phase-3, 2-part study compared with a historical placebo cohort // *Genet Med*. – 2025. – Vol. 27, No. 8. – P. 101460. DOI: 10.1016/j.gim.2025.101460
  16. Muenzer J., Beck M., Eng C.M., Giugliani R., Harmatz P., Martin R., Ramaswami U., Vellodi A., Wraith J.E., Cleary M., Gucsavas-Calikoglu M., Puga A.C., Shinawi M., Ulbrich B., Vijayaraghavan S., Wendt S., Conway A.M., Whiteman D.A., Kimura A. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome // *Genet Med*. – 2011. – Vol. 13, No. 2. – P. 95–101. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181fea459 Erratum in: *Genet Med*. – 2013. – Vol. 15, No. 10. – P. 849.
  17. Broomfield A., Davison J., Roberts J., Stewart C., Hensman P., Beesley C., Tylee K., Rust S., Schwahn B., Jameson E., Vijay S., Santra S., Sreekantam S., Ramaswami U., Chakrapani A., Raiman J., Cleary M.A., Jones S.A. Ten years of enzyme replacement therapy in paediatric onset mucopolysaccharidosis II in England // *Mol Genet Metab*. – 2020. – No. 129(2). – P. 98–105. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.07.016
  18. Okuyama T., Tanaka A., Suzuki Y., Ida H., Tanaka T., Cox G.F., Eto Y., Orii T. Japan Elaprase Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II) // *Mol Genet Metab*. – 2010. – Vol. 99, No. 1. – P. 18–25. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.08.006
  19. Tomanin R., Zanetti A., D'Avanzo F., Rampazzo A., Gasparotto N., Parini R., Pascarella A., Concolino D., Procopio E., Fiumara A., Borgo A., Frigo A.C., Scarpa M. Clinical efficacy of enzyme replacement therapy in paediatric Hunter patients, an independent study of 3.5 years // *Orphanet J Rare Dis*. – 2014. – Vol. 9. – P. 129. DOI: 10.1186/s13023-014-0129-1
  20. Barbier A.J., Bielefeld B., Whiteman D.A., Natarajan M., Pano A., Amato D.A. The relationship between anti-idursulfase antibody status and safety and efficacy outcomes in attenuated mucopolysaccharidosis II patients aged 5 years and older treated with intravenous idursulfase // *Mol Genet Metab*. 2013. – Vol. 110, No. 3. – P. 303–310. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.08.002
  21. Muenzer J., Wraith J.E., Beck M., Giugliani R., Harmatz P., Eng C.M., Vellodi A., Martin R., Ramaswami U., Gucsavas-Calikoglu M., Vijayaraghavan S., Wendt S., Puga A.C., Ulbrich B., Shinawi M., Cleary M., Piper D., Conway A.M., Kimura A. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) // *Genet Med*. – 2006. – Vol. 8, No. 8. – P. 465–473. DOI: 10.1097/01.gim.0000232477.37660.fb Erratum in: *Genet Med*. – 2006. – Vol. 8, No. 9. – P. 599.
  22. Al-Hertani W., Pathak R.R., Evuarherhe O., Carter G., Schaeffer-Koziol C.R., Whiteman D.A.H., Wright E. Intravenous Idursulfase for the Treatment of Mucopolysaccharidosis Type II: A Systematic Literature Review // *Int J Mol Sci*. – 2024. – Vol. 25, No. 16. – P. 8573. DOI: 10.3390/ijms25168573
  23. Lampe C., Bosserhoff A.K., Burton B.K., Giugliani R., de Souza C.F., Bittar C., Muschol N., Olson R., Mendelsohn N.J. Long-term experience with enzyme replacement therapy (ERT) in MPS II patients with a severe phenotype: an international case series // *J Inher Metab Dis*. – 2014. – Vol. 37, No. 5. – P. 823–829. DOI: 10.1007/s10545-014-9686-7
  24. Ueda K., Hokugo J. Safety and efficacy of idursulfase in the treatment of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome): a post-marketing study in Japan // *Expert Opin Drug Saf*. – 2020. – Vol. 19, No. 7. – P. 891–901. DOI: 10.1080/14740338.2020.1751120 Erratum in: *Expert Opin Drug Saf*. – 2020. – Vol. 19, No. 7. P. i-iii. DOI: 10.1080/14740338.2020.1785225
  25. Hendriks C.J., Muenzer J., Vanderver A., Davis J.M., Burton B.K., Mendelsohn N.J., Wang N., Pan L., Pano A., Barbier A.J. Levels of glycosaminoglycans in the cerebrospinal fluid of healthy young adults, surrogate-normal children, and Hunter syndrome patients with and without cognitive impairment // *Mol Genet Metab Rep*. – 2015. – Vol. 5. – P. 103–106. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2015.11.001
  26. Hendriks C.J., Muenzer J., Burton B.K., Pan L., Wang N., Naimy H., Pano A., Barbier A.J. A Cerebrospinal Fluid Collection Study in Pediatric and Adult Patients With Hunter Syndrome // *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. – 2015. – Vol. 3. DOI: 10.1177/2326409815595821
  27. Giugliani R., de Siqueira A.C.M., Santos E.S., Leão E.K.E.A., Carvalho G.D.S., Santos M.L.S.F., Raskin S., Martins A.M. Heparan sulfate in cerebrospinal fluid as a biomarker to assess disease severity and for treatment monitoring in patients with Mucopolysaccharidosis Type II: a position statement // *Orphanet J Rare Dis*. – 2024. – Vol. 19, No. 1. – P. 436. DOI: 10.1186/s13023-024-03463-9
  28. Parini R., Rigoldi M., Tedesco L., Boffi L., Brambilla A.,

- Bertoletti S., Boncimino A., Del Longo A., De Lorenzo P., Gaini R., Gallone D., Gasperini S., Giussani C., Grimaldi M., Grioni D., Meregalli P., Messinesi G., Nichelli F., Romagnoli M., Russo P., Sganzerla E., Valsecchi G., Biondi A. Enzymatic replacement therapy for Hunter disease: Up to 9 years experience with 17 patients // *Mol Genet Metab Rep.* – 2015. – Vol. 3. – P. 65–74. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2015.03.011
29. Whiteman D.A., Kimura A. Development of idursulfase therapy for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): the past, the present and the future // *Drug Des Devel Ther.* – 2017. – Vol. 11. – P. 2467–2480. DOI: 10.2147/DDDT.S139601
30. Muenzer J., Giugliani R., Scarpa M., Tylki-Szymańska A., Jęgo V., Beck M. Clinical outcomes in idursulfase-treated patients with mucopolysaccharidosis type II: 3-year data from the hunter outcome survey (HOS) // *Orphanet J Rare Dis.* – 2017. – Vol. 12, No. 1. – P. 161. DOI: 10.1186/s13023-017-0712-3
31. Sohn Y.B., Cho S.Y., Park S.W., Kim S.J., Ko A.R., Kwon E.K., Han S.J., Jin D.K. Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) // *Orphanet J Rare Dis.* – 2013. – Vol. 8. – P. 42. DOI: 10.1186/1750-1172-8-42
32. Burton B.K., Whiteman D.A.; HOS Investigators. Incidence and timing of infusion-related reactions in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) on idursulfase therapy in the real-world setting: a perspective from the Hunter Outcome Survey (HOS) // *Mol Genet Metab.* – 2011. – Vol. 103, No. 2. – P. 113–120. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.02.018

### АВТОРЫ

**Лукина Елена Александровна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением орфанных заболеваний ФГБУ НМИЦ Гематологии Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8774-850X. E-mail: elenalukina02@gmail.com

**Пономарев Родион Викторович** — кандидат медицинских наук, руководитель сектора изучения неопухолевых заболеваний системы крови, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний ФГБУ НМИЦ Гематологии Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1218-0796. E-mail: ponomarev.r.v@icloud.com

**Тришина Светлана Васильевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики педиатрии ФГАУ ВО ЗКФУ им. В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского. ORCID ID: 0000-0003-3489-2759. E-mail: S\_Tresha@mail.ru

**Габитова Елена Сергеевна** — специалист кафедры пропедевтики педиатрии ФГАУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского. ORCID ID: 0009-0009-8891-7713. E-mail: helen\_gabi@mail.ru

**Вашакмадзе Нато Джумберовна** — доктор

медицинских наук, заведующий отделом орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»; профессор кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8320-2027. E-mail: nato-nato@yandex.ru

**Каркашадзе Георгий Арчилович** — кандидат медицинских наук, руководитель отдела развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». ORCID ID: 0000-0002-8540-3858. E-mail: karkga@mail.ru

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель наук РФ заведующая кафедрой факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель НИИ Педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». ORCID ID: 0000-0002-2209-7531. E-mail: leylya.s.namazova@gmail.com