

**РЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ**

**«АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:
ИЗ ДЕТСТВА ВО ВЗРОСЛУЮ ЖИЗНЬ»**

**01 октября 2020 г.
г. Нижний Новгород**



**ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ
ФМБА РОССИИ**

ОСНОВАН В 1983 ГОДУ

Новые возможности аллерген-специфической иммунотерапии в России

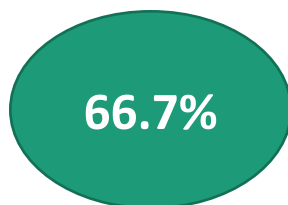
Павлова Ксения Сергеевна
старший научный сотрудник, к.м.н., врач аллерголог-
иммунолог отделения Бронхиальной астмы

РАСПРОСТРАНЕНИЕ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

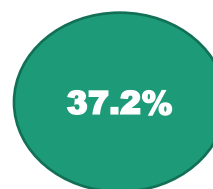
Клинически значимая сенсibilизация	% распространенности
Клещи домашней пыли	24.7
Кошка	30.6
Собака	16.3
Пыльца деревьев (береза, ольха, лещина)	38.7
Пыльца злаковых (луговых) трав	8.2
Пыльца сорных трав (все вместе)	16.9



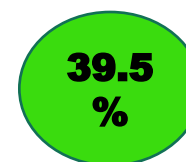
**Всего выявлено
клинически знач.**



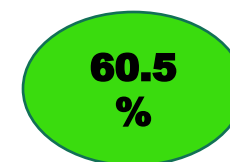
**Рекомендовано
АСИТ**



**Проведено
АСИТ**



ПКИТ



СЛИТ

ПРИЧИНЫ, ОГРАНИЧИВАЮЩИЕ ПРОВЕДЕНИЕ АСИТ В РОССИИ (2018-2020 гг)

- **Отсутствие стандартизованных пролонгированных лечебных аллергенов для ПКИТ**
- **Отсутствие стандартизованных аллергенов пыльцы сорных трав (полынь, амброзия) и эпидермальных (кошка) для ПКИТ и СЛИТ**
- **Отсутствие условий для проведения АСИТ водно-солевыми аллергенами (в том числе недостаточная оснащённость аллергокабинетов)**
- **Удаленность пациента от клиники**
- **Высокая стоимость лечебных аллергенов**
- **Некомплаентность пациентов**

**АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ
РИНИТ**



**БРОНХИАЛЬНАЯ
АСТМА**



ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ АСИТ

- **анамнез АР (риноконъюнктивита) средней или тяжелой степени проявлений**
- **атопическая БА легкой и среднетяжелой формой, контролируемой на фоне базисной терапии**
- **не менее 2 лет для пыльцевой сенсibilизации и не менее 12 месяцев для круглогодичной сенсibilизации;**
- **четкая связь обострения заболевания с контактом с причинно-значимым аллергеном (сезонные обострения, соответствующие региональному календарю пыления причинно-значимых аллергенов для пыльцевой сенсibilизации);**
- **потребность в симптоматической терапии;**
- **подтвержденная сенсibilизация (положительные результаты кожных проб и/или уровень специфических IgE $\geq$ 2 класса реакции; $\geq$ 0,7 кМЕ/л).**

АСИТ (СЛИТ) при АСТМЕ

- **52 исследования (большинство ДСПК), включающие 5077 пациентов с средне-тяжелой и интермиттирующей астмой (18 исследований только взрослые, 25 только дети, остальные взрослые + дети)**
- **Проведение СЛИТ позволило снизить дозу ИГКС (MD 35.10 , 95% CI – 50.21 to 120.42), привело к снижению обострений БА, требующих применения системных ГКС**
- **Частота побочных реакций была выше в активных группах, но выраженность этих реакций была легкой/средней**
- **Высокая разнородность исследований (группы, сенсibilизация, критерии включения, конечные точки оценки эффективности, разные шкалы оценки) – требуются дальнейшие исследования**

Sublingual immunotherapy for asthma. Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 28 August 2015, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011293.pub2>

ЛЕЧЕБНЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ДЛЯ АСИТ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИИ (2020)

- Водно-солевые (Россия) аллергены домашней пыли, клеща домашней пыли, пыльцы деревьев, луговых трав, сорных трав (в том числе полынь, амброзия, лебеда) для ПКИТ
- Аллергоиды (Россия) домашней пыли, клеща домашней пыли, пыльцы деревьев, луговых трав, сорных трав (в том числе полынь, амброзия, лебеда) для ПКИТ
- Фосталь аллерген пыльцы деревьев (береза, ольха, орешник, граб)
- Алюсталь аллерген клещей домашней пыли
- Алюсталь аллерген пыльцы луговых трав

- Сталораль аллерген клещей домашней пыли (Франция)
- Сталораль аллерген пыльцы березы (Франция)
- Оралэйр смесь аллергенов 5 злаковых трав (Франция)
- Аллергоиды Лайс клещи и луговые травы (Италия)
- В Едином Таможенном Союзе в качестве БАД – Антиполин (Бурли, Казахстан) ???
- **NEW!!! Рагвизакс аллерген пыльцы амброзии**
- **Гразакс аллерген пыльцы тимофеевки**
- **Акаризакс аллерген клещей домашней пыли**

SQ СЛИТ таблетки

ALK разрабатывает препараты экстрактов аллергенов на основе одного члена гомологичной группы, в случае если соответствующая гомология была доказана

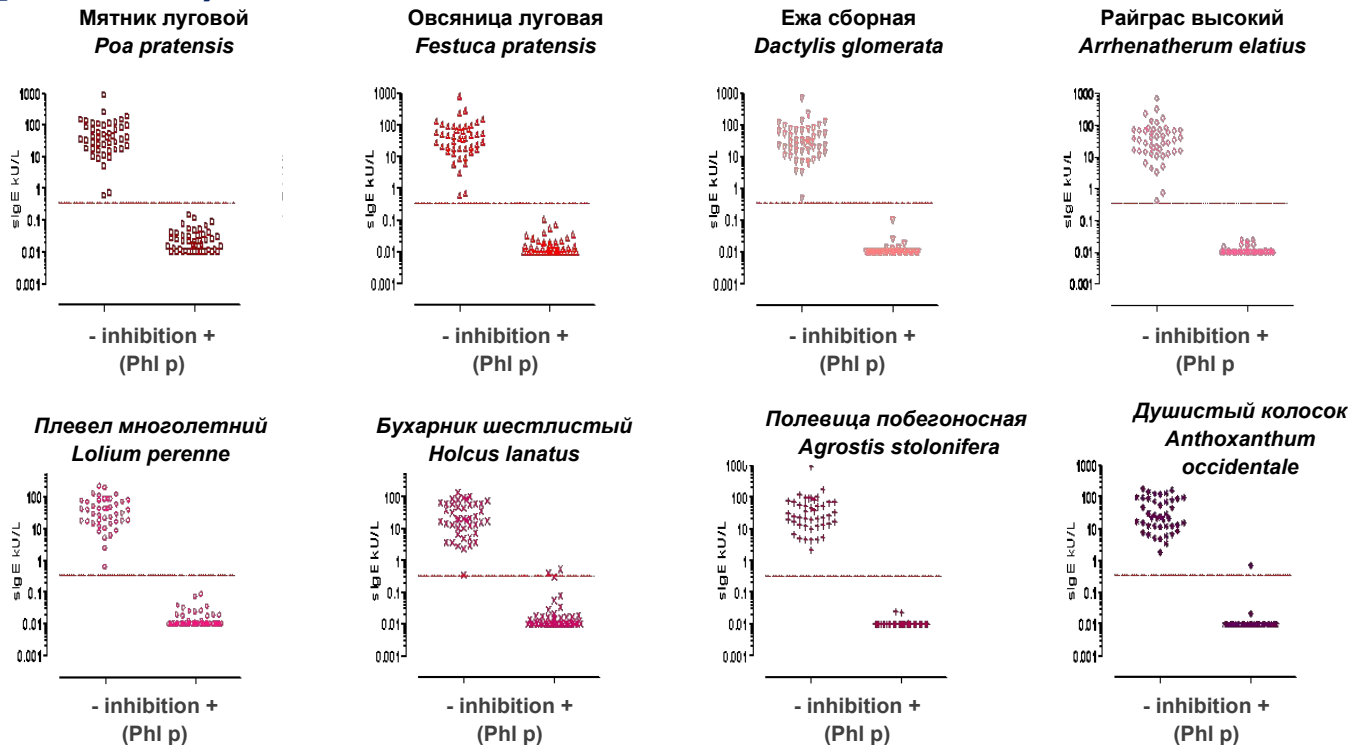
SQ SLIT-tablet	Extract source	Стандартизация
Grass (GRAZAX®)	<i>Phleum pratense</i>	Phl p1, Phl p5
Ragweed (RAGWIZAX®)	<i>Ambrosia artemisiifolia</i>	Amb a1
Tree* * Доступен с 2019 в Германии, Дании и др странах	<i>Betula verrucosa</i>	Bet v1
House dust mite (ACARIZAX®)	<i>Dermatophagoides pteronyssinus & Dermatophagoides farinae</i>	Der p1, Der p2, Der f1, Der f2

Преимущества использования одного или как можно меньшего количества экстрактов источника аллергенов:

- Выращивание, сбор и производство исходного сырья аллергенов значительно упрощается
- Вариабельность конечного продукта потенциально снижается, так как присутствует только один источник аллергенов и не требуется смешивание нескольких экстрактов аллергенов
- Контроль соответствия конечного продукта от партии к партии осуществляется более простым способом

Внутривидовая кросс-реактивность: IgE ингибирование (отдельные виды)

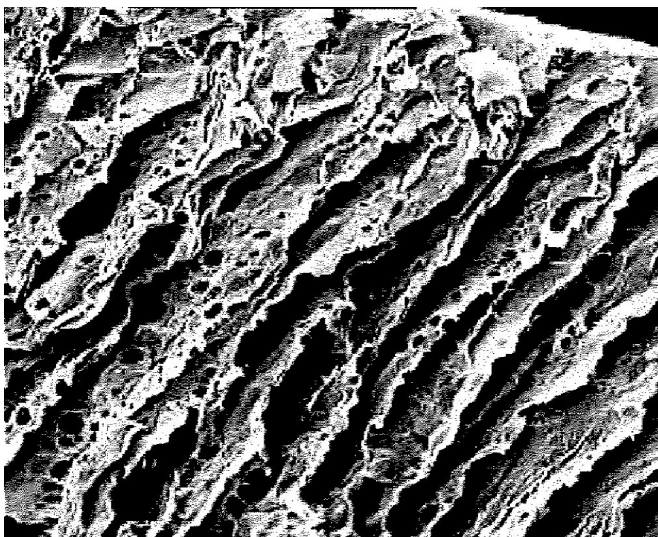
Использование только Тимофеевки луговой (*Phleum pratense*)



Adapted from Johansen et al. Int Arch Allergy Immunol 2009;150:325-34

Zydis® технология лиофилизированных быстро-растворимых таблеток обеспечивает полное растворение & последовательное высвобождение аллергена

300 x увеличение



Лиофилизация (freeze-drying) – документально подтвержденный метод, приводящий к высокой физической и химической стабильности белковых препаратов

Очень высокое отношение площади поверхности к объему приводит к быстрому растворению структуры таблетки после сублингвального введения, что приводит к полной, последовательной и хорошо воспроизводимой кинетике высвобождения аллергена

Стандартизация аллергенных экстрактов АЛК

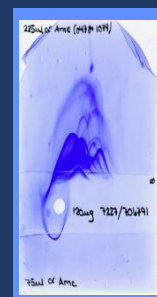
Стандартизация / Эталонный внутренний образец:

1. Комплектность /CIE/CRIE
2. Мажорный аллерген /RID
3. Потенция образца /TACA
4. Стандартизация от «серии к серии»

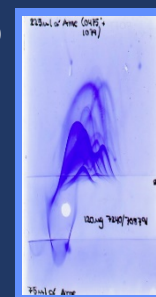
SQ* – единица измерения дозы в компании АЛК

1. Комплектность /CIE/CRIE

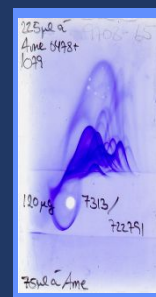
Партия No: 7227



7240



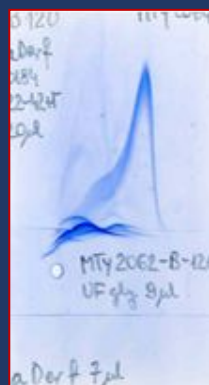
7313



CIE

Антисыворотка:
Ame (0478+1079)

2. Мажорный аллерген /RID



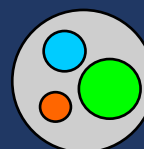
4. Стандартизация от «серии к серии»

Серия А

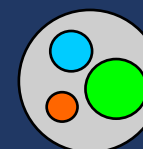
Серия В



≠



=



Непригодный

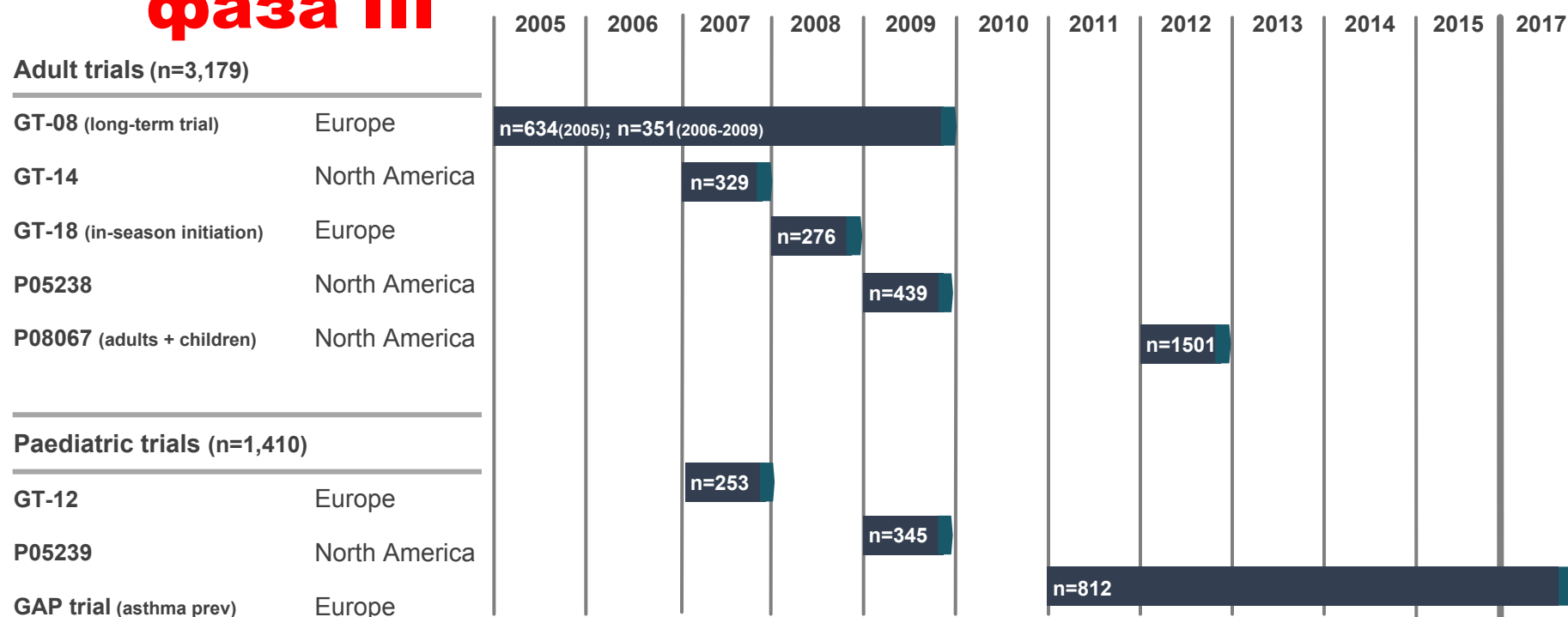
Эталонный образец

Принятый

* SQ – standard of quality

SQ Grass SLIT Tablet* DBPC phase III trials

SQ СЛИТ-таблетки травы DBPC* фаза III

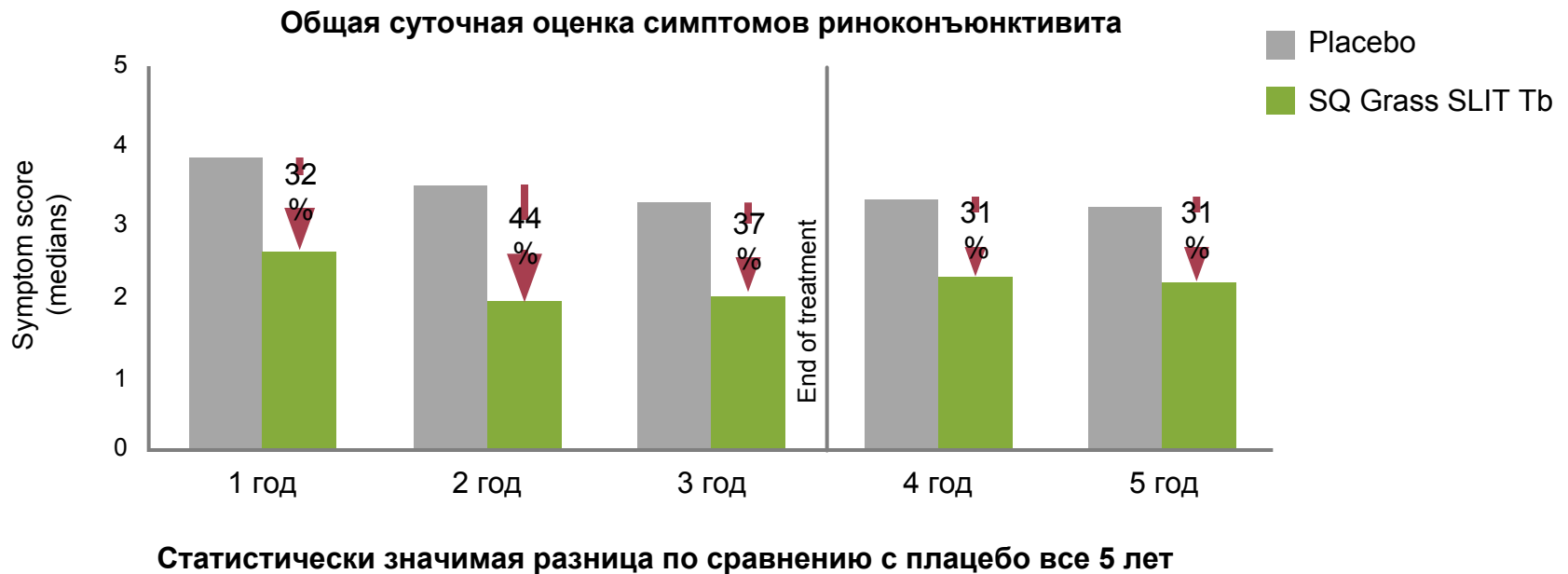


DBPC: Double-blind placebo-controlled

*Registered as GRASTEK® in North America. FDA approval April 2014.

GT-08: Долгосрочная эффективность SQ СЛИТ-таблетки травы

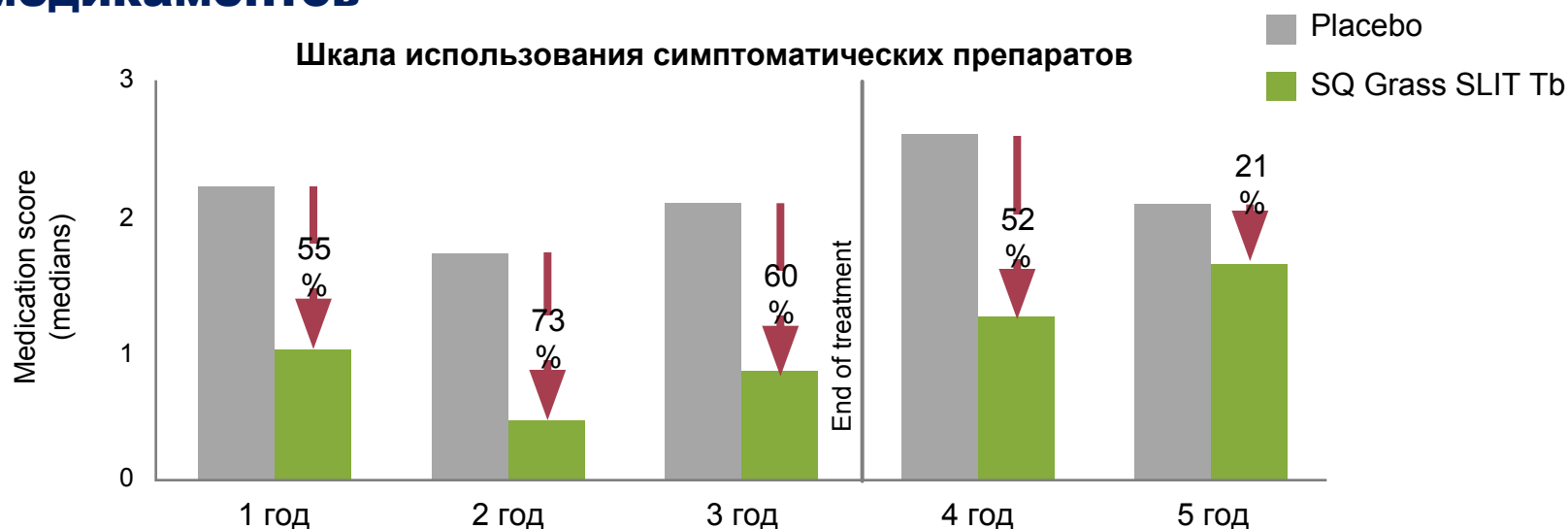
эффект сохранялся в течение 2 лет после прекращения АСИТ



Durham SR et al. J Allergy Clin Immunol 2012;129: 717-25

GT-08: Долгосрочная эффективность SQ СЛИТ-таблетки травы

Устойчивое снижение потребности в использовании медикаментов



Статистически значимая разница по сравнению с плацебо с 1 по 4 годы

Durham SR et al. J Allergy Clin Immunol 2012;129: 717-25

Безопасность 75,000 SQ-T СЛИТ-таблеток травы* Объединенные данные клинических исследований с участием 1669 взрослых и 447 педиатрических пациентов

Нежелательные явления обычно беспокоили непродолжительное время и разрешались после первого применения

	Продолжительность ^а (минуты) Me (P25%-P75%)	Разрешение (дни) Me (P25%-P75%)
Зуд ротовой полости	8.5 мин (3.0 - 29.0)	5.5 дней (2.0 - 16.0)
Отек в ротовой полости	46.0 мин (25.0 - 60.0)	1.0 дней (0.0 - 7.0)
Зуд в ушах	8.5 мин (3.0 - 29.0)	5.5 дней (2.0 - 16.0)
Раздражение гортани	10.0 мин (5.0 - 20.5)	13.5 дней (0.5 - 22.0)

а. Продолжительность эпизода после применения

б. Разрешение НЯ, время, после которого данные эпизоды не отмечались

Ibanez et al. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:516-22

Accepted: 27 May 2017

DOI: 10.1111/all.13213

ORIGINAL ARTICLE

Airway Diseases

WILEY **Allergy** EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY
AND CLINICAL IMMUNOLOGY EAACI

Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis

S. Zielen¹ | P. Devillier² | J. Heinrich³ | H. Richter⁴  | U. Wahn⁵

Результаты исследования показали, что проведение СЛИТ приводит к улучшению течения АР и уменьшению потребности в фармакотерапии АР и БА на 20%, снижению частоты развития БА на 30% во время периода активного лечения и на 40% после окончания проведения СЛИТ в сравнении с контрольной группой.

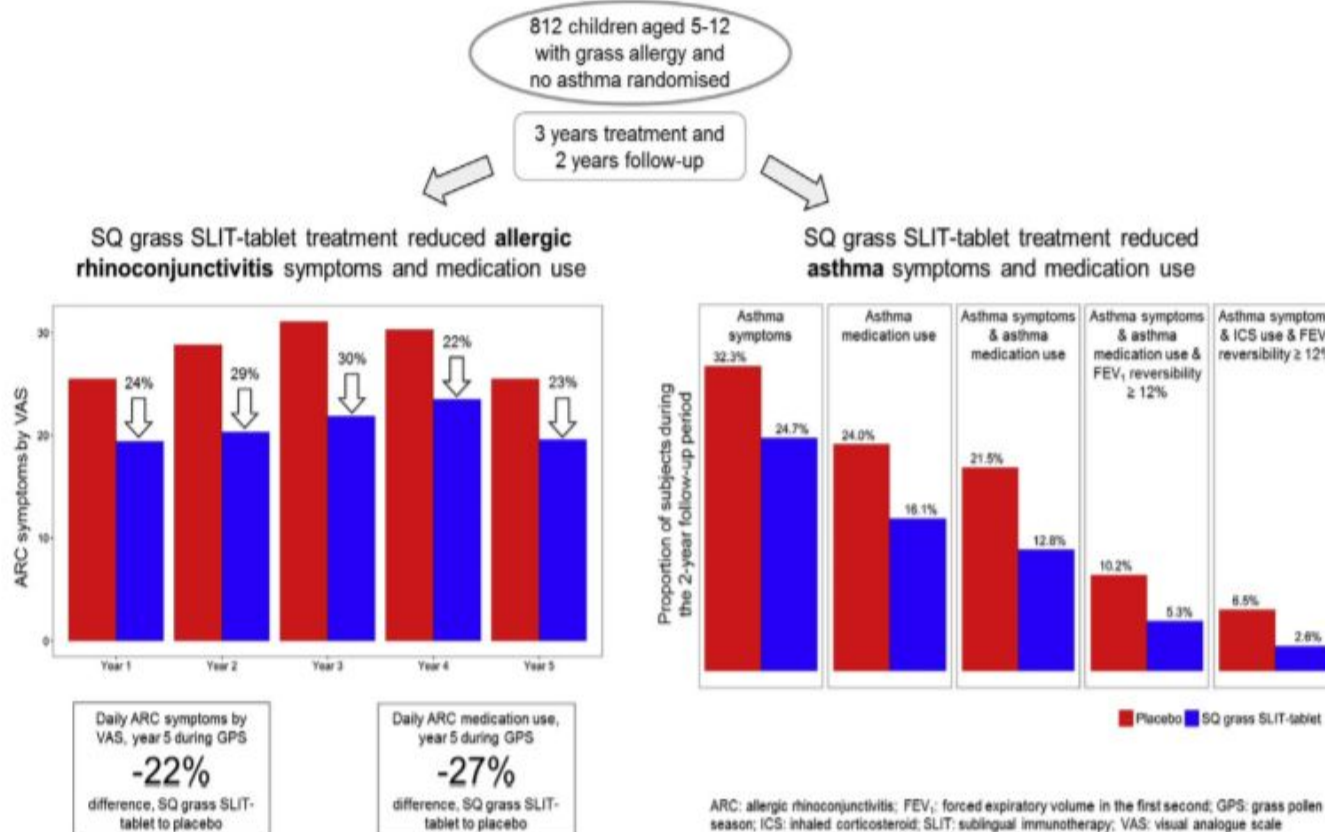
Также было показано долгосрочное сохранение контроля АР и БА после прекращения СЛИТ

Grazax Asthma Prevention (GAP) – фармакоэкономический анализ проведения СЛИТ SQ таблетками травы

Дизайн исследования:

- ✓ Двойное-слепое-плацебо-контролируемое
- ✓ 812 детей в возрасте от 5-12 лет
- ✓ Расчет стоимости терапии на 10 лет наблюдения
- ✓ 2 группы:
 - ◆ 3 года СЛИТ SQ таблетками травы + симптоматическая терапия АР и БА, 2 года активного наблюдения + 5 лет предполагаемой симптоматической терапии
 - ◆ 3 года плацебо + симптоматическая терапия АР и БА, 2 года активного наблюдения + 5 лет предполагаемой симптоматической терапии

Grazax Asthma Prevention (GAP) – фармакоэкономический анализ проведения СЛИТ SQ таблетками травы



Valovirta E et al. J Allergy Clin Immunology 2018;Feb:529-38

Grazax Asthma Prevention (GAP) – фармакоэкономический анализ проведения СЛИТ SQ таблетками травы

Исследование GAP недавно продемонстрировало значительное снижение вероятности появления симптомов астмы или использования лекарств у пациентов, получавших СЛИТ SQ таблетками травы, по сравнению с плацебо, как в сочетании с фармакотерапией аллергии, так и астмы.

Данный анализ подтвердил, что повышение затрат на 3 года СЛИТ SQ таблетками травы незначительно повышал затраты на терапию в целом, приводил к снижению затрат на симптоматическую терапию АР и БА и улучшению качества жизни, и в сравнении с группой плацебо из расчета на 10-летний период наблюдения пациента режим СЛИТ SQ оказался более выгодным.

АКАРИЗАКС®: надежные клинические доказательства эффективности при АР и БА, индуцированной КДП

Клиническая программа включала:

 **800**
пациентов

 **25**
Странах

 **3**
Континентах*

АКАРИЗАКС® продемонстрировал клинический эффект как при рините, так и при астме, включая эффективность в отношении:

- **Риск прогрессирования астмы**
- **Симптомов ринита и использования медикаментов**
- **Безопасности и переносимости терапии**



Результаты: обзор безопасности

Результаты безопасности РАГВИЗАКС® были схожи в группе астматиков и не астматиков.

Не было обнаружено никаких новых «сигналов безопасности»

Терапия обеими дозировками SQ Ragweed SLIT-tb хорошо переносилась, ни одного смертельного случая, системных аллергических реакций или опасных для жизни событий в течение всего исследования не было .

- Самые частые TRAEs: связанные с местом введения реакции в области рта, горла и уха (зуд в полости рта, раздражение горла, отек языка, зуд в ухе), которые возникали на старте терапии и разрешались самостоятельно. Большинство нежелательных явлений возникало в течение 1-й недели лечения (медиана числа последовательных дней каждого из них была ≤ 7) и **разрешалось спонтанно**. > % 82 из TRAEs были **легкими / умеренными**.
- Тяжелые TRAEs встречались менее 1 (%0.5), 9 (%4.7) и 11 (%5.9) пациентов в группе плацебо, 6 SQ-Amb и 12 SQ-Amb соответственно.
- Не было ни одного случая, связанного с использованием адреналина во время клинического испытания 12 SQ-Amb Ragweed SLIT-tablet group*.
- **Общие профили безопасности 6 и 12 доз SQ-Amb были схожи.**
- **Профили безопасности были схожи в группах астматиков и не-астматиков.**

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АСИТ ЗАВИСИТ ОТ:

- **ПРАВИЛЬНОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАНИЙ / ОТСУТСТВИЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ К АСИТ;**
- **ПОНИМАНИЯ ПАЦИЕНТОМ ЦЕЛЕЙ И ЗАДАЧ АСИТ;**
- **АКТИВНОГО УЧАСТИЯ ПАЦИЕНТА;**
- **СОТРУДНИЧЕСТВА ВРАЧА И ПАЦИЕНТА**



Спасибо за внимание!



ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ
ФМБА РОССИИ

ОСНОВАН В 1983 ГОДУ

Тел.: +7 (499) 616-49-25
Раб.: +7 (499) 612-86-82
E-mail: instimmun@nrcii.ru
Website: www.nrcii.ru