

Резолюция Совета экспертов «Препараты фактора свертывания VIII с пролонгированным периодом полувыведения (FVIII EHL) и их роль в дальнейшем улучшении результатов терапии пациентов с гемофилией А»

18 ноября 2020 г. Совет экспертов обсудил ряд вопросов, касающихся применения новых препаратов фактора свертывания крови VIII с пролонгированным периодом полувыведения. В частности, были рассмотрены результаты клинических исследований эффективности и безопасности применения препарата руриоктоког альфа пэгол у пациентов с гемофилией А.

В совещании приняли участие следующие эксперты:

Андреева Татьяна Андреевна, канд. мед. наук, врач-гематолог, руководитель Городского центра по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №37» (Санкт-Петербург)

Бабаева Татьяна Николаевна, канд. мед. наук, врач-гематолог, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии (ФПК и ППВ) ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск)

Давыдкин Игорь Леонидович, д-р мед. наук, профессор, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии, директор На-

учно-исследовательского института гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара)

Жарков Павел Александрович, д-р мед. наук, врач-гематолог, руководитель группы изучения гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва)

Зозуля Надежда Ивановна, д-р мед. наук, врач-гематолог, руководитель отдела коагулопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва)

Лаврентьева Инна Николаевна, врач-гематолог, заведующая отделе-

нием гематологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Перина Фарида Галимовна, врач-гематолог ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» (Екатеринбург)

Петров Виктор Юрьевич, д-р мед. наук, врач-гематолог отделения гематологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Свирин Павел Вячеславович, врач-гематолог отделения гематологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

На сегодняшний день профилактическая терапия препаратами фактора свертывания крови VIII (FVIII) является стандартом лечения пациентов с тяжелой формой гемофилии А [1]. Период полувыведения стандартных препаратов FVIII (rFVIII SHL) составляет приблизительно 10–14 ч [2–5]. Таким образом, существующие профилактические режимы предполагают введение препарата каждые 2 или 3 дня, учитывая индивидуальный фармакокинетический профиль [6].

В целом препараты FVIII с пролонгированным периодом полувыведения (EHL) позволяют пациентам снизить частоту введений в сравнении с препаратами со стандартным периодом полувыведения ($T_{1/2}$), сохраняя при этом схожую эффективность, либо увеличить уровень остаточной активности фактора при сохранении частоты введения [1].

В рамках Совета экспертов были рассмотрены руководства и обзоры международных профессиональных сообществ по лечению гемофилии. В частности, эксперты обсудили критерии принадлежности препаратов FVIII к классу препаратов EHL. Было выделено 3 ключевых критерия, которые позволяют отнести препарат FVIII к классу препаратов EHL [7]:

1. Применение технологии, обеспечивающей более длительный период полувыведения.

2. Отсутствие биоэквивалентности при сравнении с rFVIII со стандартным периодом полувыведения по показателю AUC (площадь под кривой «концентрация–время») (90–125% доверительный интервал).

3. Соотношение значений периода полувыведения rFVIII EHL к rFVIII SHL, равное 1,3 или выше, основываясь на моделировании.

Одним из рассмотренных препаратов является руриоктоког альфа пэгол – пегилированный рекомбинантный полноцепочечный FVIII EHL [8]. Пегилирование является хорошо изученным методом для увеличения периода полувыведения терапевтических белковых препаратов [9]. Несмотря на модификацию молекулы, для определения активности FVIII по-прежнему могут применяться существующие одностадийные или хромогенные методы [10].

Фармакокинетика, эффективность и безопасность препарата руриоктоког альфа пэгол для профилактики кровотечений у взрослых и детей с гемофилией А были оценены в нескольких международных клинических исследованиях [11–14].

В международном исследовании II/III фазы PROLONG-ATE при применении препарата руриоктоког альфа пэгол было продемонстрировано увеличение периода полувыведения в 1,4 раза (одностадийный

метод) и в 1,5 раза (хромогенный метод) в сравнении с препаратом со стандартным периодом полувыведения (октоког альфа). Также площадь под кривой (AUC) увеличилась в 1,9 раза [13].

В международном клиническом исследовании в педиатрической популяции у ранее леченных детей младше 12 лет профилактическое применение препарата руриоктоког альфа пэгол в стандартном режиме дозирования (2 раза в неделю) позволило достичь отсутствия спонтанных кровотечений у 67% пациентов, а отсутствия спонтанных гемартрозов – у 73% больных. Медиана годовой частоты кровотечений составила: 2,0 – всех кровотечений, 0 – спонтанных, 0 – в суставы [14].

В международном исследовании III фазы CONTINUATION была продемонстрирована возможность применения препарата руриоктоког альфа пэгол как в стандартном режиме 2 раза в неделю, так и с удлиненными интервалами введения – 1 раз в 5 или 7 дней. В исследовании приняли участие взрослые и дети в возрасте старше 1 года с тяжелой формой гемофилии А, ранее получавшие лечение. Средняя годовая частота всех кровотечений составила 2,1, спонтанных – 1,3 при применении каждые 5 дней и соответственно 2,7 и 1,8 – при применении каждые 7 дней [11].

Важной темой для обсуждения явился вопрос о повышении целевых уровней остаточной активности FVIII. В соответствии с недавно принятой обновленной версией Рекомендаций Всемирной федерации гемофилии, большинство врачей предпочитают ставить целью достижение более высоких уровней остаточной активности – 3–5%, а не 1%, ранее считавшийся адекватной целью [1]. Последние исследования, в частности, международное исследование III фазы PROPEL,

продемонстрировали, что более высокие уровни позволяют достичь меньшего числа кровотечений [12]. В исследовании PROPEL изучались эффективность и безопасность индивидуализированной профилактики препаратом руриоктоког альфа пэгол в двух группах пациентов с разными целевыми уровнями остаточной активности – 1–3% и 8–12%, которые были рассчитаны с помощью приложения myPKFiT. Доля пациентов с отсутствием спонтанных гемартрозов составила 65% и 85% пациентов в группах 1–3% и 8–12% соответственно, а по показателю всех кровотечений – 42% и 62% соответственно [12].

В Рекомендациях Британской организации врачей центров по лечению гемофилии (UKHCDO) отмечено, что применение препаратов FVIII EHL должно основываться на индивидуальных параметрах фармакокинетики FVIII.

По результатам обсуждения Совет экспертов принял следующие решения:

1. Признать, что применение препаратов FVIII EHL является одним из вариантов оптимизации заместительной терапии у детей и взрослых с неосложненной ингибитором гемофилией А.

2. Признать целесообразным применение этих препаратов у пациентов с недостаточным клиническим эффектом от использования препаратов фактора FVIII со стандартным периодом полувыведения или объективно нуждающихся в снижении частоты введений и/или повышении уровня остаточной активности FVIII.

3. Опубликовать резолюцию Совета экспертов в журнале «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии».

Резолюция принята единогласно.

Литература

1. Srivastava A., Santagostino E., Dougall A., Kitchen S., Sutherland M., Pipe S.W., et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020; 26 Suppl 6: 1–158. DOI: 10.1111/hae.14046
2. Bjorkman S. Prophylactic dosing of factor VIII and factor IX from a clinical pharmacokinetic perspective. *Haemophilia* 2003; 9 Suppl 1: 101–8; discussion 9–10.
3. Bjorkman S., Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40 (11): 815–32. DOI: 10.2165/00003088-200140110-00003
4. Bjorkman S., Folkesson A., Jonsson S. Pharmacokinetics and dose requirements of factor VIII over the age range 3–74 years: a population analysis based on 50 patients with long-term prophylactic treatment for haemophilia A. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65 (10): 989–98. DOI: 10.1007/s00228-009-0676-x
5. Manco-Johnson M.J., Ashbire T.C., Shapiro A.D., Riske B., Hacker M.R., Killoyn R., et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357 (6): 535–44. DOI: 10.1056/NEJMoa067659
6. Valentino L.A., Mamonov V., Hellmann A., Quon D.V., Chybicka A., Schroth P., et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost* 2012; 10 (3): 359–67. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04611.x
7. Mahlangu J., Young G., Hermans C., Blanchette V., Berntorp E., Santagostino E. Defining extended half-life rFVIII-A critical review of the evidence. *Haemophilia* 2018; 24 (3): 348–58. DOI: 10.1111/hae.13438
8. Turecek P.L., Bossard M.J., Graninger M., Gritsch H., Höllriegel W., Kalwoda M., et al. BAX 855, PEGylated rFVIII product with prolonged half-life. Development, functional and structural characterisation. *Haemostaseologie* 2012; 32 Suppl 1: S29–38.
9. Harris J.M., Chess R.B. Effect of pegylation on pharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2 (3): 214–21. DOI: 10.1038/nrd1033
10. Turecek P.L., Romeder-Finger S., Apostol C., Bauer A., Crocker-Buqué A., Burger D.A., et al. A world-wide survey and field study in clinical haemostasis laboratories to evaluate FVIII:C activity assay variability of ADYNOVATE and OBIZUR in comparison with ADVATE. *Haemophilia* 2016; 22 (6): 957–65. DOI: 10.1111/hae.13001
11. Chowdary P., Mullins E.S., Konkle B.A., McGuinn C., Park Y.S., Stasyshyn O., et al. Long-term safety and efficacy results from the phase 3b, open-label, multicentre Continuation study of ruriococog alfa pegol for prophylaxis in previously treated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2020; 26: e168–78. DOI: 10.1111/hae.14052
12. Klamroth R., Windyga J., Radulescu V., Collins P.W., Stasyshyn O., Ibrahim H.M., et al. Ruriococog alfa pegol PK-guided prophylaxis in hemophilia A: Results from the phase 3 PROPEL study. *Blood* 2020. DOI: 10.1182/blood.2020005673
13. Konkle B.A., Stasyshyn O., Chowdary P., Bevan D.H., Mant T., Shima M., et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood* 2015; 126 (9): 1078–85. DOI: 10.1182/blood-2015-03-630897
14. Mullins E.S., Stasyshyn O., Alvarez-Roman M.T., Osman D., Liesner R., Engl W., et al. Extended half-life pegylated, full-length recombinant factor VIII for prophylaxis in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2017; 23 (2): 238–46. DOI: 10.1111/hae.13119