

Резолюция Совета экспертов

15 мая 2021 г. в Санкт-Петербурге состоялось экспертное совещание по вопросам расширения возможностей терапии гемофилии А и места рекомбинантного одноцепочечного фактора VIII (лоноктоког альфа) в рутинной клинической практике

В совещании приняли участие ведущие эксперты нашей страны в области диагностики и терапии заболеваний свертывающей системы крови:

Румянцев Александр Григорьевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, президент Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва)

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

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

Жарков Павел Александрович, д-р мед. наук, врач-гематолог, заведующий отделом патологии гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский ис-

следовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва)

Константинова Валерия Николаевна, канд. мед. наук, врач-гематолог Городского центра по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №37» (Санкт-Петербург)

Косинова Марина Владимировна, заместитель главного врача по терапевтической службе, заведующая отделением гематологии и химиотерапии ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», главный гематолог Кемеровской области (Кемерово)

Лаврентьева Инна Николаевна, заведующая гематологическим отделением, врач-гематолог высшей квалификационной категории ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Мамаев Андрей Николаевич, д-р мед. наук, врач-гематолог Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Барнаул)

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

Пospelова Татьяна Ивановна, д-р мед. наук, профессор, руководитель Городского гематологического центра, главный гематолог и трансфузиолог Министерства здравоохранения Российской Федерации по Сибирскому федеральному округу, главный гематолог Министерства здравоохранения Новосибирской области (Новосибирск)

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

Шиллер Екатерина Эдуардовна, врач-гематолог высшей квалификационной категории, заведующая детским гематологическим отделением ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница», главный внештатный детский гематолог Министерства здравоохранения Московской области (Одинцово)

За последние годы благодаря внедрению государственной программы финансирования высокотехнологичных нозологий и активной работе медицинского гематологического сообщества в России были достигнуты значительные успехи в лечении гемофилии: существенно повысились продолжительность и качество жизни пациентов [1]. В то же время, несмотря на эти успехи, в повседневной клинической практике ведения пациентов с гемофилией сохраняется ряд нерешенных проблем. Так, по данным исследования удовлетворенности лечением взрослых пациентов с гемофилией А, проведенным в апреле–мае 2021 г., около 1/3 опрошенных хотели бы уменьшить частоту введения препаратов для заместительной терапии (более 40% больных вводят препараты 3 раза в неделю и чаще) [2]. Кроме того, более половины пациентов с гемофилией А отмечают появление болей и ограничение подвижности суставов, что является следствием недостаточной эффективности заместительной терапии [3]. При

этом, по мнению пациентов, основными способами улучшения качества жизни могут быть изменение частоты, способа введения, дозировки препарата, а также укрепление опорно-двигательного аппарата [2]. В связи с этим остается актуальной потребность в разработке и внедрении в клиническую практику новых препаратов факторов свертывания, которые позволили бы сократить частоту введений, сохранив при этом эффективность в профилактике кровотечений и улучшив возможности пациентов для занятий физической активностью [4].

Препарат лоноктоког альфа (Афстила®, CSL Behring) представляет собой одноцепочечный рекомбинантный фактор свертывания VIII (rFVIII) с усеченным В-доменом, специально разработанный для большей молекулярной стабильности и длительности действия, он состоит из тяжелой и легкой цепей фактора VIII, ковалентно связанных в один полипептидный белок, который при активации тромбином неотличим от эндогенного активированного фактора

VIII [5]. Одноцепочечная структура обеспечивает препарату стабильность, а также высокое сродство к связыванию с фактором Виллебранда и фармакокинетические свойства, превосходящие свойства полноразмерного rFVIII [6]. Примечательно, что эти благоприятные фармакокинетические свойства были достигнуты без гликопегилирования или соединения с фрагментами антител [5]. Улучшенные фармакокинетические показатели по сравнению с полноразмерным rFVIII позволили увеличить интервалы между инфузиями при терапии препаратом лонктоког альфа, что имеет очень большое значение для пациентов. Применение препарата возможно у больных всех возрастных групп, ранее получавших заместительную терапию. Для длительной профилактики обычный режим дозирования у взрослых и детей старше 12 лет составляет от 20 до 50 МЕ/кг 2–3 раза в неделю. Рекомендуемая начальная схема лечения для детей от 0 до ≤ 12 лет – от 30 до 50 МЕ/кг 2–3 раза в неделю. Более частые или более высокие дозы могут потребоваться детям до 12 лет с учетом более высокого клиренса в этой возрастной группе [5].

Препарат лонктоког альфа показан к применению для лечения и профилактики кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденной недостаточностью фактора свертывания крови VIII), ранее получавших заместительную терапию [5]. Фармакокинетика, безопасность и эффективность препарата лонктоког альфа изучались в клиническом исследовании у взрослых и подростков [7], а также в отдельном исследовании у детей [8]. Результаты этих работ характеризовали фармакокинетические свойства препарата лонктоког альфа и его гемостатическую эффективность в отношении контроля и профилактики кровотечений. В исследовании препарата у взрослых и подростков также определялась эффективность гемостаза в периперационном периоде у пациентов, перенесших хирургические вмешательства. В продолжающемся расширенном исследовании изучается частота выработки ингибиторов у пациентов на терапии препаратом лонктоког альфа, получавших и не получавших лечение ранее.

В ходе Экспертного совета были рассмотрены результаты клинических исследований препарата лонктоког альфа и опыт его применения в рутинной практике других стран. На момент проведения Совета экспертов препарат был представлен в 50 странах мира, в том числе в 32 странах Евросоюза. В программу клинических исследований препарата лонктоког альфа были включены и пациенты из России.

По данным международной программы клинических испытаний AFFINITY, продемонстрированы следующие результаты [7, 8]:

- медиана годовой частоты спонтанных кровотечений для всех схем профилактики у взрослых,

подростков и детей в возрасте младше 12 лет составила 0,00;

- медиана годовой частоты кровотечений для всех схем профилактики у взрослых и подростков составила 1,14, у детей в возрасте младше 12 лет – 3,69;

- у взрослых пациентов и подростков, получавших препарат в режиме профилактики, медиана дозировки в режиме 3 раза в неделю составила 30 МЕ/кг на 1 инфузию, 2 раза в неделю – 35 МЕ/кг. Медиана потребления препарата в общей группе составила 4283 МЕ/кг в год: для пациентов, получавших препарат 3 раза в неделю, – 4514 МЕ/кг в год, 2 раза в неделю – 3974 МЕ/кг;

- у детей, получавших препарат в режиме профилактики, медианы дозровок были сопоставимы со взрослыми: в режиме 3 раза в неделю она составила 32 МЕ/кг на 1 инфузию, 2 раза в неделю – 35,5 МЕ/кг. Медиана потребления препарата в общей группе составила 4109 МЕ/кг в год;

- отмечена высокая эффективность периперационного лечения: гемостатическая эффективность оценивалась исследователями как «отличная» в 15 из 16 операций и как «хорошая» в 1 из 16 операций у взрослых пациентов;

- 1 инфузии препарата лонктоког альфа было достаточно для достижения гемостаза в 81% эпизодов кровотечения у взрослых и подростков и в 86% случаев у детей в возрасте младше 12 лет;

- 93,5% случаев кровотечений успешно купированы 1 или 2 инфузиями у взрослых и подростков и 95,7% случаев у детей в возрасте младше 12 лет.

Результаты анализа данных реальной клинической практики показали, что перевод пациентов с гемофилией А с терапии плазматическими или рекомбинантными факторами VIII на препарат лонктоког альфа позволяет улучшить контроль кровотечений при снижении потребления препарата. Так, ретроспективное исследование рутинной практики, проведенное в Германии, продемонстрировало, что при переводе пациентов с предшествующей терапии концентратами фактора VIII на препарат лонктоког альфа отмечалось снижение годовой частоты кровотечений с 0,7 до 0,2 и повышение доли больных с отсутствием спонтанных кровотечений с 76,2 до 95,2% при снижении потребления препарата на 32% [9].

В ходе обсуждения и на основании представленных данных участники экспертного совещания приняли следующие решения:

1. Рекомендовать применение препарата лонктоког альфа у ранее леченных пациентов с гемофилией А согласно инструкции по медицинскому применению, одобренной Министерством здравоохранения Российской Федерации.

2. Считать преимуществом препарата отсутствие возрастных ограничений для его применения у ранее леченных пациентов.

3. Рассмотреть вопрос о возможности проведения пострегистрационного исследования препарата лоноктоког альфа на российской популяции пациентов с определением его эффективности для профилактики и купирования кровотечений, а также его безопасности, поскольку для понимания места препарата в терапии гемофилии А очень важно дополнить данные исследований III фазы результатами применения препарата в реальной клинической практике в России.

4. Рассмотреть вопрос о переключении на препарат лоноктоког альфа пациентов с гемофилией А при недостаточной эффективности профилактической заместительной терапии: более 4 эпизодов

спонтанных гемартрозов в год, при возникновении спонтанных геморрагических проявлений другой локализации или при развитии артропатии в целях снижения частоты развития кровотечений.

5. Кроме того, может быть рассмотрен перевод на препарат лоноктоког альфа пациентов любого возраста с любой степенью тяжести заболевания, ранее получавших заместительную терапию, при:

- необходимости сокращения частоты введения препарата у пациентов, которые уже получают заместительную терапию в режиме профилактики;
- развитии нежелательных явлений на терапии любыми другими препаратами фактора свертывания крови VIII;
- других причинах, обуславливающих необходимость смены препарата, по мнению лечащего врача.

Литература

1. Воробьев П.А., Краснова Л.С., Воробьев А.П., Зыкова А.Б., Жулев Ю.А., Зозуля Н.И. Эпидемиология, экономика и качество жизни больных гемофилией в России в 2007–2017 гг.: результаты применения стандартизации в терапии. Проблемы стандартизации в здравоохранении 2018; 9–10: 15–34.
2. Исследование состояния удовлетворенности лечения взрослых пациентов с гемофилией А в России. Опрос компании IQVIA при поддержке компании CSL Behring, 2021.
3. Рубрикатор клинических рекомендаций. Клинические рекомендации. Гемофилия. ID: 127. 2018. [Электронный ресурс] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/127_1 (дата обращения: 09.08.2021).
4. Srivastava A., Santagostino E., Dougall A., Kitchen S., Sutherland M., Pipe S.W., et al on behalf of the WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia 2020; 26 (Suppl 6): 1–158.
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата АФСТИЛА, ЛП-006975, 26.04.2021.
6. Klamroth R., Simpson M., von Depka-Prondzinski M., Gill J.C., Morfini M., Powell J.S., et al. Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate) in patients with severe haemophilia A. Haemophilia 2016; 22: 730–8.
7. Mahlangu J., Kuliczowski K., Karim F., Stasyshyn O., Kosinova M.V., Mae Lepatan L., et al. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. Blood 2016; 128 (5): 630–7.
8. Stasyshyn O., Djambas K., Iosava G., Ong J., Abdul Karim F., Fischer K., et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. J Thromb Haemost 2017; 15 (4): 636–44.
9. Olivieri M., Sommerer P., Maroet G., Yan S. Assessing prophylactic use and clinical outcomes in hemophilia A patients treated with rVIII-Single Chain and other common rFVIII products in Germany. Eur J Haematol 2020; 104: 310–7.