



# 11-й ВСЕМИРНЫЙ ФОРУМ ВФГ

по исследованиям и препаратам  
в области лечения коагулопатий

13-14 НОЯБРЯ 2019 г. • МОНРЕАЛЬ, КАНАДА

---

## МАТЕРИАЛЫ

---



**WFH**

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA  
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOFILIE  
FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA

*Материалы 11-го Всемирного форума ВФГ по исследованиям и препаратам в области терапии коагулопатий*

© Всемирная федерация гемофилии, 2020 г.

ВФГ поощряет распространение своих публикаций некоммерческими гемофилическими организациями в образовательных целях. Для получения разрешения на воспроизведение или перевод данного документа обращайтесь в Отдел исследований и общественной политики по нижеуказанному адресу. Эта публикация доступна на веб-сайте Всемирной федерации гемофилии: [www.wfh.org](http://www.wfh.org).

**Обратите внимание:** эти материалы предназначены только для общей информации. Всемирная федерация гемофилии не продвигает конкретные лечебные препараты или производителей; любое упоминание названия препарата не является одобрением со стороны ВФГ. ВФГ не является регулирующим органом и не может давать рекомендации, касающиеся безопасности производства конкретных препаратов крови. Что касается рекомендаций в отношении конкретных препаратов, то эти суждения должны выноситься регулирующим органом конкретной страны на основании внутреннего законодательства, национальной политики в области здравоохранения и передового клинического опыта.

ВФГ не занимается медицинской практикой и ни при каких обстоятельствах не рекомендует конкретную терапию для конкретных лиц. Любая терапия должна разрабатываться в соответствии с потребностями пациента и имеющимися ресурсами.

#### **Публикация Всемирной федерации гемофилии**

Всемирная федерация гемофилии  
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1200  
Монреаль, Квебек H3G 1T7  
КАНАДА  
Тел.: (514) 875-7944  
Факс: (514) 875-8916  
Эл. почта: [wfh@wfh.org](mailto:wfh@wfh.org)  
Интернет: [www.wfh.org](http://www.wfh.org)

#### **Выражение признательности**

Всемирная федерация гемофилии выражает благодарность за финансовую поддержку Всемирного форума-2019 компаниям Bayer, Roche, Spark и uniQure, а также за дополнительную поддержку - компании Héma-Québec. Только благодаря этой поддержке и партнёрству ВФГ может продолжать обеспечивать важный глобальный обмен мнениями по вопросам, связанным с безопасностью, поставками и доступом к препаратам крови.

**Программный комитет Всемирного форума-2019**

**Сопредседатели:**

Радослав Качмарек, США

Гленн Пирс, США

**Члены:**

Ампайван Чуансумрит, Таиланд

Джонни Махлангу, Южная Африка

Майкл Макрис, Великобритания

Брайан О'Махони, Ирландия

Марк В. Скиннер, США

**Всемирный форум-2019 проводится при финансовой поддержке компаний:**

Bayer

Roche

Spark

uniQure

**Дополнительная поддержка – от компании:**

Héma-Québec

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ</b> .....	<b>1</b>
<b>ПРИВЕТСТВЕННЫЕ ВЫСТУПЛЕНИЯ</b> .....	<b>6</b>
<b>БЕЗОПАСНОСТЬ КРОВИ И ПЛАЗМЫ</b> .....	<b>6</b>
Вопросы безопасности в области предотвращения заражения патогенами в мировом сообществе коагулопатий .....	7
Новые риски и безопасность в области предотвращения заражения патогенами .....	7
Усилия ВФГ по улучшению качества и доступности компонентов крови .....	8
Экспертная дискуссия .....	10
<b>ПРЕПАРАТЫ С УДЛИНЁННЫМ ПЕРИОДОМ ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ</b> .....	<b>10</b>
Применение данных по фармакокинетике для лечения пациентов .....	10
Практическое определение рекомбинантного FVIII УПП .....	12
Являются ли препараты с УПП менее иммуногенными и могут ли они способствовать индукции толерантности? .....	12
Безопасность полиэтиленгликоль-содержащих (ПЭГ) препаратов .....	13
Переход всё большего числа стран на закупку препаратов УПП и эмицизумаба и влияние этого перехода на потребление FVIII на душу населения. ....	14
Экспертная дискуссия .....	15
<b>НЕФАКТОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ</b> .....	<b>16</b>
Гемлибра, фитусиран и анти-ИПТФ: измерение эффективности и комплексная оценка этих нефакторных препаратов.....	16
Клинические исследования препарата Hemlibra.....	17
Новые данные по нежелательным явлениям: Hemlibra, FEIBA, NovoSeven.....	17
Подкожное введение факторов VIIa, VIII, IX и иммуногенность .....	18
Применение Hemlibra у новорожденных и младенцев.....	18
<b>ДИАГНОСТИКА НА МЕСТЕ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ</b> .....	<b>20</b>
МОП-анализы - краткое изложение текущей ситуации с МОП-анализами.....	20
Устройство для мониторинга FVIII на месте оказания помощи .....	21
Устройство для мониторинга FVIII.....	22
<b>ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДОСТУПА К НЕДОРОГИМ ЛЕЧЕБНЫМ ПРЕПАРАТАМ И ГУМАНИТАРНОЙ ПОМОЩИ</b> .....	<b>22</b>
Влияние инноваций на доступ к терапии гемофилии .....	23
Гуманитарная помощь ВФГ .....	24
Новости о программе ГАП (GAP) .....	25
Тендеры и стратегии закупок для обеспечения доступа к лечению .....	26
<b>ИНФОРМИРОВАНИЕ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ В ЭПОХУ СОЦИАЛЬНЫХ СЕТЕЙ</b> .....	<b>26</b>
Смысл, бессмыслица и наука.....	26
<b>НОВЫЕ И ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ</b> .....	<b>27</b>
Разработка ингибиторов ЦОГ-2 для лечения пациентов с гемофилией.....	27
Антитела против ИПТФ BAУ 1093884.....	28
Промежуточные результаты фазы 2b испытаний препарата этранакоген дезапарвопек (АМТ-061:AAV5-падуанский вариант hFIX), усовершенствованного вектора для переноса генов у взрослых с тяжёлой или умеренно тяжёлой гемофилией В.....	29

Обновлённая информация по безопасности и эффективности rFVIIIc в педиатрии на основе последнего клинического опыта.....	30
Промежуточный анализ показателей эффективности, безопасности и эпизодов спонтанного кровотечения во 2 фазе открытого расширенного исследования фитусирана у лиц с гемофилией А или В, с ингибиторами или без ингибиторов .....	30
Коррекция коагулопатий путём имплантации ex vivo генно-модифицированных аллогенных человеческих клеток, защищенных биоматериалами.....	31
Редактирование генома <i>in vivo</i> для лечения гемофилии .....	32
Трёхлетние результаты по эффективности и безопасности 1/2 фазы клинического исследования генной терапии AAV5-HfVIII-SQ (валоктокоген роксапаровек) при тяжёлой гемофилии А (исследование BMN 270-201) .....	33
<b>СБОР ДАННЫХ.....</b>	<b>33</b>
20-летие ВГО: обновлённая оценка распространённости гемофилии и распространённости гемофилии при рождении .....	34
Переход ЕМА от ПНИ (постмаркетингового надзорного исследования) к регистрам: долгосрочное наблюдение .....	35
Всемирный регистр коагулопатий ВФГ и Всемирный регистр генной терапии гемофилии .....	36
<b>ГЕННАЯ И КЛЕТочНАЯ ТЕРАПИЯ .....</b>	<b>37</b>
Будущее генной терапии .....	37
Отчёт со 2-го круглого стола ВФГ по генной терапии: незавершённые дела .....	37
Целевые уровни после терапии с точки зрения здоровья суставов .....	38
Обзор перспектив редактирования генов для лечения гемофилии.....	39
Генная терапия редких коагулопатий: каков путь регуляции? .....	40
<b>БОЛЕЗНЬ ФОН ВИЛЛЕБРАНДА И ЖЕНЩИНЫ С КОАГУЛОПАТИЯМИ.....</b>	<b>41</b>
Руководство по лечению БВ: определение приоритетов .....	41
Лечение БВ концентратом фактора.....	42
Носительство или симптоматическая гемофилия? .....	43
<b>ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ .....</b>	<b>44</b>

---

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

11-й Всемирный Форум ВФГ по исследованиям и препаратам для лечения коагулопатий, состоявшийся в Монреале 13-14 ноября 2019 года, был посвящён актуальным темам и проблемам, имеющим первостепенное значение для обеспечения безопасности, поставок и доступности при лечении гемофилии, болезни фон Виллебранда и других наследственных коагулопатий.

В этом году встреча собрала около 200 участников со всего мира, среди которых были ключевые заинтересованные стороны: пациенты, медицинские работники, учёные и исследователи, представители регулирующих органов и промышленности. На заседаниях рассматривался широкий спектр тем: безопасность препаратов крови и плазмы, эффективность и безопасность препаратов удлинённого периода полувыведения (УПП) и нефакторных препаратов, диагностика во время оказания медицинской помощи, доступ к недорогим лекарственным препаратам и гуманитарной помощи, новые и новейшие методы лечения гемофилии, генная и клеточная терапия, сбор данных, болезнь фон Виллебранда (БВ) и коагулопатии у женщин. Конечной целью является удовлетворение актуальных потребностей в диагностике, лечении и доступе к медицинской помощи.

### **Безопасность препаратов крови и плазмы**

В нашу эпоху новых технологий и новых видов лечения, таких, как концентраты факторов свёртывания (КФС) с УПП, не-факторные заместительные методы терапии и развивающаяся генная терапия гемофилии, очень важно обеспечить, чтобы существующие безопасные и эффективные методы лечения не были забыты. На этом форуме была подчеркнута неизменная важность компонентов свежезаготовленной крови и полученных из плазмы КФС со стандартным периодом полувыведения (СПП) для всемирного сообщества пациентов с коагулопатиями. Необходимы стратегии, обеспечивающие непрерывный доступ к этим препаратам, равно как и их доступность.

В презентациях были раскрыты влияние и следствия ключевых разработок последнего десятилетия, в частности, разработки препаратов на основе криопреципитата, вирусно-инактивированных методом растворитель/детергент, усилий по внедрению профилактики низкими дозами и феноменального расширения Программы гуманитарной помощи ВФГ.

На заседании также были рассмотрены инициативы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по повышению качества и доступности компонентов крови. В 2013 году ВОЗ отнесла компоненты крови к жизненно необходимым лекарственным средствам, а в 2017 году опубликовала Руководство по работе с кровью и компонентами крови как с жизненно необходимыми лекарственными средствами. Усилия по сокращению разрыва в доступности препаратов для лечения коагулопатий в странах с низким и средним уровнем дохода включают в себя, во-первых, инициативы по расширению поставок выделенной из цельной крови плазмы, пригодной для фракционирования, а во-вторых, недавнюю адвокацию в пользу местного производства криопреципитата с пониженным содержанием патогенов – в тех в условиях, когда КФС недоступны, слишком дороги или дефицитны.

### **Препараты с удлинённым периодом полувыведения**

КФС с удлинённым периодом полувыведения предоставляют возможность оптимизировать и персонализировать лечение, а также добиться повышенных пороговых уровней фактора по сравнению с КФС стандартного периода полувыведения. Повышенные пороговые уровни фактора, помимо лучшей защиты от кровотечений в целом, могут быть важны для более эффективного предотвращения или минимизации субклинических кровотечений (т.е. микрокровоотечений) и спонтанных кровотечений. Данные показывают высокую вариативность между пациентами по клиренсу КФС с УПП. Это имеет значение для дебатов о том, что определяет препарат с УПП. КФС с УПП обеспечивают гибкость в подборе дозировки для достижения того же уровня защиты, что и при помощи КФС с СПП, поддерживая тот же целевой уровень дозы при снижении частоты приёма;

---

или же для достижения более высокого уровня защиты, устанавливая повышенный целевой уровень дозы при сохранении той же частоты введения.

КФС с УПП, основанные на полиэтиленгликоле (ПЭГ) были одобрены и применяются в некоторых странах. Пегелированные КФС хорошо показали себя как в клинических, так и в неклинических исследованиях. Гистологически обнаруженное накопление и вакуолизация ПЭГ являются потенциальными противопоказаниями для постоянного приёма пегелированных препаратов в течение всей жизни. Однако дозировки пегелированных КФС как правило значительно ниже тех, при которых наблюдается вышеописанное. Долгосрочные последствия и клинические признаки накопления ПЭГ не известны; требуется больше данных по безопасности, особенно для детей.

### **Нефакторные препараты**

Незаместительные препараты могут применяться как пациентами с ингибиторами, так и без ингибиторов, не имеют пороговых или пиковых уровней и могут вводиться подкожно. Более того, они продемонстрировали снижение годовой частоты кровотечений. Возникают два важных вопроса - как контролировать целевой белок в клинических лабораториях и как определить эквивалентность нефакторных препаратов заместительной терапии концентратами факторов. Реакция на дозу также является областью, требующей дополнительных исследований. В настоящее время ведётся работа по разработке анализов, специфичных для различных препаратов. Уровень нежелательных явлений, похоже, сопоставим с другими доступными препаратами, но пока ещё слишком рано с уверенностью говорить об этом. Важно отметить, что иммуногенность на ранних стадиях клинической разработки не всегда гарантирует иммуногенность при реальном клиническом применении. Первые результаты свидетельствуют о том, что профилактика эмицизумабом эффективна и безопасна для детей раннего возраста, однако при интерпретации результатов всемирного исследования следует проявлять осторожность, необходимо соотносить их с клинической ситуацией. Включение препаратов УПП и эмицизумаба в арсенал применяемых препаратов затрудняет оценку оказания медицинской помощи при гемофилии с помощью единой метрики, а также понимание уровней использования и стоимости.

### **Диагностика во время оказания медицинской помощи**

Повышение уровня диагностики и выявления людей с гемофилией и другими наследственными коагулопатиями является ключевым аспектом основной миссии ВФГ – обеспечения лечения для всех. Чтобы подтвердить диагноз, необходимо провести лабораторные исследования, выявляющие и подтверждающие дефект свёртывания крови. В идеальном случае стандартные тесты на свёртывание должны проводиться в центральной лаборатории, но в реальной жизни это не всегда возможно. Устройства для диагностики на месте могут обеспечить реализацию новых и более удобных способов постановки диагноза и мониторинга гемофилии, а также других коагулопатий. В настоящее время реализуется несколько проектов по разработке устройств для диагностики на месте оказания помощи. Они могут быть использованы как в клинике, для быстрого и доступного тестирования и диагностики, так и пациентами для самоконтроля лечения.

### **Обеспечение доступа к недорогим препаратам для лечения и гуманитарной помощи**

На форуме рассматривались эволюция рынка лечения гемофилии и влияние инноваций на доступ к препаратам за последние три десятилетия, а также программы ВФГ по обеспечению доступа к недорогим терапевтическим препаратам и гуманитарной помощи в странах с ограниченными ресурсами. Внедрение рекомбинантных факторных препаратов в 1990-х годах значительно увеличило общемировые поставки концентратов фактора VIII (FVIII) и фактора IX (FIX) в сравнении с тем, что можно было произвести из плазмы. Недавно появившиеся рекомбинантные препараты УПП ещё больше увеличили поставки КФС. Кроме того, нефакторные препараты обеспечивают дальнейшее снижение затрат и, как ожидается, увеличат объёмы помощи, доступной для пациентов. Генная терапия также способна радикально изменить лечение гемофилии и в

---

долгосрочной перспективе сделать возможным практически всеобщий доступ к терапии, если будут преодолены соответствующие препятствия.

Программа гуманитарной помощи ВФГ стартовала в 1996 году с целью улучшения ситуации с отсутствием доступа к медицинской помощи и уходу для людей с наследственными коагулопатиями в развивающихся странах путём распределения излишков КФС, пожертвованных фармацевтическими компаниями. Трёхлетнее развитие программы с 2015 по 2018 год привело к значительному увеличению объёма пожертвованной гуманитарной помощи, что позволило сотрудникам сферы здравоохранения в полной мере оказывать помощь пациентам с коагулопатиями в соответствии с международными стандартами и Руководством ВФГ по лечению. Помимо лечения острых эпизодов кровотечения и проведения угрожающих жизни хирургических вмешательств, медики теперь могут проводить коррекционные операции и процедуры; обеспечивать профилактическое лечение, включая профилактику низкими дозами для детей до 4 лет; а также проводить терапию методом индукции иммунной толерантности для больных гемофилией с ингибиторами. Охват программы увеличился экспоненциально: от 3767 пациентов с гемофилией, получающих неотложное лечение в ситуациях, угрожающих жизни в 2015 году, до 18458 пациентов, получающих лечение при острых кровотечениях, хирургических вмешательствах, а также для профилактики в 2018 году.

Глобальный альянс за прогресс (ГАП) был создан в 2003 году для устранения различий в лечении и уходе по всему миру; а также для устранения разрыва между предполагаемым и установленным числом пациентов с коагулопатиями, между количеством родившихся с гемофилией и числом тех, кто достиг зрелого возраста, и между потребностью в лечебных препаратах и их доступностью. Основными целями программы являются развитие партнёрских отношений и работа с пациентскими организациями, учреждениями здравоохранения и правительствами для разработки устойчивых национальных программ по оказанию помощи в развивающихся странах. На сегодняшний день в программе ГАП участвуют более 30 стран, при этом число активных партнёрств в 2019 году составляет около 20.

Стратегии улучшения доступа включают в себя открытую, справедливую и прозрачную систему закупок с привлечением к процессу клиницистов, специализирующихся на гемофилии, а также экспертов из числа представителей пациентов. Помимо этого, стратегии включают в себя устранение излишних затрат или этапов (например, наценок дистрибьюторов, пошлин за обработку), поиск несоответствий в налогообложении препаратов и экономию за счёт масштабов (например, благодаря многолетним договорённостям и проведению крупных закупок для всей страны).

### **Новые и инновационные методы лечения гемофилии**

В докладах этой сессии было описано несколько новых разрабатываемых методов лечения гемофилии: антитела против ингибитора пути тканевого фактора (ИПТФ); генная терапия гемофилии А и В; генно-модифицированные аллогенные человеческие клетки *ex vivo* для коррекции коагулопатий; редактирование генома *in vivo* для лечения гемофилии. Кроме того, были представлены доклады о применении ингибиторов ЦОГ-2 при гемофилии и безопасности рекомбинантного фактора VIII-Fc у детей. Использование некоторых ингибиторов ЦОГ-2 в качестве обезболивающих препаратов при гемофилической артропатии расширяет возможности лечения, которые в противном случае были бы ограничены ацетаминофеном и опиоидами, и обеспечивает важные преимущества, включая улучшение обезболивания и снижение риска желудочно-кишечного (ЖК) кровотечения. Однако важно оценивать и контролировать существующие состояния (например, ЖК кровотечения, сердечно-сосудистые или почечные заболевания). Клинические исследования показали, что rFVIIIc в целом хорошо переносится педиатрическими



---

пациентами; во время клинических исследований не было случаев ингибирования у ранее леченных пациентов, а нежелательные явления соответствовали тем, которые ожидаются в популяции больных гемофилией. Профиль безопасности rFVIIIc подтверждается более чем 5-летним реальным постмаркетинговым опытом использования.

### **Сбор данных**

На заседании, посвящённом сбору данных, была описана 20-летняя история проведения Всемирного годового опроса ВФГ, а также обновлённые оценки и предположения о распространённости гемофилии. В настоящее время распространённость гемофилии оценивается в пределах от 80000 до чуть более 1 миллиона человек с гемофилией во всем мире, что примерно в 3 раза выше, чем предполагалось ранее. Также был рассмотрен переход Европейского агентства по лекарственным средствам от постмаркетингового наблюдения к системному регистру для долгосрочного наблюдения, наряду с разработкой и внедрением Всемирного регистра коагулопатий ВФГ и Всемирного регистра генной терапии гемофилии.

### **Генная и клеточная терапия**

Генная терапия гемофилии очень далеко продвинулась в рамках клинической разработки. Однако высокая стоимость и сложность разработки и производства являются частью постоянно возникающих в этой области проблем. Большинство разрабатываемых методов генной терапии используют для переноса генов векторы на основе аденоассоциированного вируса (AAV). Тем не менее, существуют проблемы, связанные с высокими дозами вектора, иммунным ответом и ограниченной популяцией пациентов. Помимо этого, отсутствуют данные по долгосрочной эффективности и безопасности, требуется тщательное постмаркетинговое наблюдение и долгосрочный мониторинг. Высокая серологическая распространённость антител к AAV, высокая вариативность ответа между пациентами и неизвестные причины, вызывающие преходящие повышения трансаминазы, также требуют дальнейшего изучения. Был описан алгоритм официального регулирования препаратов для генной терапии.

Последние достижения в области технологий редактирования генов и терапии гемофилии показали многообещающие результаты на стадии ранней клинической разработки и потенциально могут привести к излечению от гемофилии. Невирусные векторы были разработаны для доставки небольших молекулярных препаратов и антисмысловых олигонуклеотидов, но требуется дальнейшая разработка и оптимизация для доставки крупных молекул, таких, как мРНК/г(идовая)РНК, РНП или одноклеточная ДНК. Исследования подходящего вектора, дозировки, безопасности и эффективности продолжаются.

### **Болезнь фон Виллебранда и коагулопатии у женщин**

На заключительном заседании был представлен обзор вариантов предотвращения или лечения кровотечений у пациентов с болезнью фон Виллебранда, которые включают в себя антифибринолитическую терапию, десмопрессин и концентраты факторов. Несколько исследований профилактики при БВ показали значительное снижение кровотечений у пациентов, получающих профилактику, особенно уменьшение носовых кровотечений и кровотечений в ЖКТ. Остаются пробелы в данных относительно оптимального лечения БВ с помощью заместительной факторной терапии, особенно при обильных менструальных кровотечениях, беременности и послеродовых кровотечениях, а также при хирургических процедурах, особенно при тонзиллэктомии и полипэктомии толстой кишки. В настоящее время Американское общество гематологии (АОГ) в сотрудничестве с Международным обществом тромбоза и гемостаза (МОТГ), Национальным фондом гемофилии США (НФГ) и ВФГ разрабатывает обновлённые рекомендации по диагностике и лечению БВ, которые будут опубликованы в 2020 году.

---

На заседании также рассматривались общее понимание и текущие представления о носительницах гемофилии, вопросы, связанные с номенклатурой и определениями, а также проблемы и потребности, возникающие при организации медицинской помощи. Было признано, что около трети носительниц гемофилии имеют низкий уровень фактора менее 40% и сталкиваются с аномальными кровотечениями, чаще всего с обильными менструальными и послеродовыми кровотечениями. Существует острая необходимость в организации сбора данных с помощью регистров пациентов. Необходимо повысить осведомлённость лечащих врачей и пациентов.

---

## **ПРИВЕТСТВЕННЫЕ ВЫСТУПЛЕНИЯ**

Ален Вейл, президент Всемирной федерации гемофилии (ВФГ), приветствовал рекордное количество участников - 199 человек, явившихся на 11-ый Всемирный форум ВФГ по исследованиям и лекарственным препаратам для коагулопатий, прошедший в Монреале 13-14 ноября 2019 года. Президент выразил своё ожидание обмена научными данными и диалога на высоком уровне, выделяя две ключевые задачи: фокусирование внимания на разрыве между ожидаемыми и наблюдаемыми показателями распространённости гемофилии в различных странах мира и расширение доступа к лечению в глобальном масштабе.

Недавно опубликованное исследование по распространённости гемофилии, заболеваемости и распространённости при рождении, а также данные Всемирного годового опроса ВФГ показывают, что процент выявленных людей с гемофилией по отношению к ожидаемой распространённости сильно варьируется в разных странах и регионах. В Европе выявлено около 74% людей с гемофилией, в то время как в Африке - 7%. По всему миру выявлено около 25% людей с гемофилией. Использование препаратов фактора также значительно различается в зависимости от географического региона и валового национального дохода. Страны с высоким уровнем дохода, составляющие 15% населения мира, потребляют 64% общего объёма мировых поставок фактора VIII. Если рассматривать совокупно страны с высоким уровнем дохода и с уровнем дохода выше среднего, которые вместе составляют 51% населения мира, то они потребляют около 94% от общего объёма поставок FVIII. Как сказал г-н Вейл, поиск решений этих проблем должен быть в центре внимания на протяжении всего Всемирного форума.

Доктор Гленн Пирс, вице-президент ВФГ по медицинским вопросам, отметил, что за 20 лет Всемирный форум расширил свою направленность с безопасности препаратов крови и поставок до более широкого спектра тем, связанных с текущими и актуальными проблемами сообщества гемофилии и коагулопатий. Это уникальный форум, объединяющий медицину и технологии с политикой и адвокацией. В этом году в центре внимания были вопросы о направлении, в котором движется терапия по всему миру, о том, как следовать в этом направлении, и какие данные необходимы для достижения поставленных целей.

Во время работы форума проводились опросы аудитории с целью определить её взгляды на текущие проблемы, учитывая изменения мнений в ходе заседаний. По результатам первого опроса 65% респондентов считают, что самой большой угрозой для пациентов в настоящее время являются проблемы с поставками и доступом к лечебным препаратам; 24% считают самой большой угрозой ингибиторы. 64% респондентов считают, что самой большой угрозой для поставок является стоимость препаратов, в то время как 15% считают, что поставкам больше всего вредят регуляторные проблемы. Кроме того, 30% респондентов полагают, что генная терапия станет коммерчески доступной для пациентов через 1 год, 29% - через 3 года, и 41% - через 5 лет. С вопросами и результатами опросов можно ознакомиться в конце сборника. Гленн Пирс поблагодарил за финансовую поддержку спонсоров 2019 года: компании Bayer, Roche, Spark и uniQure.

### **БЕЗОПАСНОСТЬ КРОВИ И ПЛАЗМЫ**

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ: МАРК У. СКИННЕР, ИНСТИТУТ УЛУЧШЕНИЯ ПОЛИТИКИ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ВАШИНГТОН, ОКРУГ КОЛУМБИЯ, США

Одной из отличительных черт Всемирного форума ВФГ является обмен последними данными в области исследований, клинической практики и лечения гемофилии с целью поддержания

---

понимания вопросов политики здравоохранения и важности всемирного развития медицинской помощи при гемофилии. В эпоху новых методов лечения и новых технологий важно убедиться в том, что существующие эффективные варианты лечения не остались без внимания, сообщил г-н Марк Скиннер.

### **Вопросы безопасности в области предотвращения заражения патогенами в мировом сообществе коагулопатий**

МАРК У. СКИННЕР, ИНСТИТУТ УЛУЧШЕНИЯ ПОЛИТИКИ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ВАШИНГТОН, ОКРУГ КОЛУМБИЯ, США

Г-н Скиннер положил начало обсуждению использования лабильных компонентов крови по всему миру. За прошедшие 10 лет было проведено несколько ключевых разработок, связанных с безопасностью от заражения патогенами и использованием лабильных компонентов крови для лечения коагулопатий. В их числе: доступность новой технологии обработки небольших объёмов плазмы для получения криопреципитатов, вирусно-инактивированных методом «растворитель-детергент»; усилия по внедрению профилактики малыми дозами, а также расширение программы гуманитарной помощи ВФГ.

ВФГ настоятельно рекомендует использовать для лечения гемофилии и других наследственных коагулопатий концентраты вирусно-инактивированных плазменных или рекомбинантных факторов свёртывания крови вместо криопреципитата или свежезамороженной плазмы (СЗП), поскольку КФС обладают преимуществом по безопасности и эффективности. Позиция ВФГ заключается в том, что использование криопреципитата и СЗП может быть оправдано только в ситуациях, когда КФС недоступны, либо при переходе на КФС в условиях недостатка ресурсов. Другие представители мирового сообщества гемофилии выступают за постоянное производство вирусно-инактивированного криопреципитата, включённого в рутинную деятельность гематологических учреждений в рамках местных стандартов поддержания здоровья крови с целью смягчить дефицит или недоступность препаратов КФС для лечения гемофилии А. В настоящее время ведутся дебаты о том, можно ли достигнуть консенсуса по этим двум позициям.

Данные Всемирного годового опроса ВФГ за 2018 год показывают, что использование криопреципитата и СЗП по-прежнему распространено, особенно в странах с низким уровнем дохода и доходом ниже среднего. По словам г-на Скиннера, компоненты свежезаготовленной крови остаются важным методом лечения гемофилии во многих частях света, и о них не следует забывать, поскольку новые достижения в терапии, обусловленные новыми технологиями, обеспечивающими существенно более высокую эффективность, продолжают революционно менять оказание помощи при гемофилии. Тем не менее, докладчик отметил, что увеличение пожертвований препаратов и многолетние обязательства по Гуманитарной программе ВФГ теперь позволяют наиболее нуждающимся иметь постоянный доступ к КФС в чрезвычайных ситуациях, при острых кровотечениях, восстановительных хирургических вмешательствах и для начала профилактики у маленьких детей. Это постепенное движение в сторону большей доступности вирус-инактивированных препаратов наряду с доказательствами превосходства профилактики низкими дозами над эпизодической терапией меняют представления о вариантах лечения и путях развития оказания помощи при гемофилии во многих странах.

### **Новые риски и безопасность в области предотвращения заражения патогенами**

МАЙКЛ П. БУШ, К.М.Н, ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ВИТАЛАНТ; КАЛИФОРНИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, САН-ФРАНЦИСКО, США

---

Доктор Майкл Буш представил обзор инфекций, передаваемых при переливании крови (ИППК), и методов снижения риска заражения за последние 50 лет. Первоначальные подходы к снижению риска ИППК были основаны преимущественно на скрининге, пока в конце 1970-х годов не были достигнуты успехи в обнаружении вирусов и разработке диагностических исследований. Со временем совершенствование этих мер, а также всё более чувствительные лабораторные методы, включающие в себя иммунологические исследования и тесты на основе нуклеиновых кислот, позволили значительно снизить уровень риска инфицирования с пиковых 10% для передачи гепатита С (HCV) и гепатита В (HBV), достигающего 1% для передачи ВИЧ, до уровня 1 случай на 1 миллион.

Ключевым событием стала эволюция серологического тестирования. Подавляющее большинство ВИЧ-инфекций пресекается с помощью скрининга на ВИЧ путём анализа антитела к ВИЧ-1/2 и антиген ВИЧ-1/2. Доктор Буш предложил научному сообществу рассмотреть возможность постепенного отказа от некоторых серологических тестов, учитывая, что нынешние этапы инактивации очень надёжны, и в качестве меры экономии средств. Он сделал обзор глобальных ответных мер и тестирования на различные новые вирусы, передающиеся через кровь и трансфузии, такие как вирус Зика, вирус Западного Нила и другие. Некоторые новые вирусы не представляют угрозы, в то время как другие, как было установлено, вызывают серьёзные заболевания и представляют существенный риск для системы кровоснабжения. Всё новые вирусы, вызывающие беспокойство, необходимо исследовать, чтобы получить доказательства наличия или отсутствия риска для принятия политических решений.

Недавно была поднята проблема скрининга крови, связанная с донорством крови от лиц, проходящих антиретровирусную терапию (АРТ) и доконтактную профилактику (ДКП). Актуальное тестирование с помощью стандартных антител к ВИЧ и скрининга доноров крови на мини-пул нуклеиновых кислот может не выявить ВИЧ-инфекцию у доноров, проходящих АРТ/ДКП. Дополнительный проект IV педиатрического Исследования эпидемиологии реципиентов и оценки доноров (REDS-IV-P) изучает влияние АРТ и ДКП с использованием лицензированных FDA и долицензионных версий тестов нуклеиновых кислот и серологических тестов для скрининга доноров на ВИЧ. Основными целями являются документирование более эффективного выявления ВИЧ-инфицированных доноров и лиц с высоким риском, проходящих ДКП, путём анализов вирусной нагрузки с помощью тестирования нуклеиновых кислот в цельной крови по сравнению с плазмой; а также демонстрация того, что множественные чувствительные анализы на антигены ВИЧ могут выявлять гуморальные иммунные реакции, не обнаруживаемые коммерческими анализами, у лиц, получающих АРТ и ДКП.

### **Усилия ВФГ по улучшению качества и доступности компонентов крови**

ДОКТОР ДЖЕЙ ЭПШТЕЙН, ЦЕНТР ПО ОЦЕНКЕ И ИЗУЧЕНИЮ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, УПРАВЛЕНИЕ США ПО НАДЗОРУ ЗА ПИЩЕВЫМИ ПРОДУКТАМИ И ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Доктором Джей Эпштейн был представлен обзор инициатив Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по донорству и безопасности крови за последние два десятилетия. В 2010 году было подсчитано, что более 9 миллионов литров восстановленной плазмы, которую можно было бы получить из цельной крови, не производится из-за невозможности разделения компонентов или утилизируется из-за отсутствия клинической необходимости и непригодности для фракционирования. ВОЗ проделала работу над повышением качества и доступности компонентов крови путём укрепления систем групп крови и регулирования её использования, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, а также посредством резолюций, принятых Всемирной ассамблеей здравоохранения (ВАЗ), её директивным органом.

- 
- В 2005 году в Резолюции ВА3 58.13 была поставлена цель обеспечить доступ к безопасным препаратам крови для всех пациентов, нуждающихся в переливании, и был учреждён Всемирный день донорства крови.
  - В 2010 году в Резолюции ВА3 63.12 утверждается важность строгого нормативного контроля и регулирующих актов относительно крови на национальном уровне, для обеспечения соответствия качества и безопасности препаратов крови признанным международным стандартам на протяжении всей цепочки переливания.
  - В 2012 году был создан проект ВОЗ "Ахиллес" для расширения доступности регенерированной плазмы для фракционирования путём внедрения внутри стран систем контроля качества и надлежащей производственной практики подготовки компонентов крови, соответствующих международным стандартам. ВОЗ также опубликовала "Руководство по работе с кровью и компонентами крови как основными лекарственными средствами" и "Критерии оценки национальных систем контроля за препаратами крови".
  - В 2013 году компоненты крови (цельная кровь, эритроциты, тромбоциты и свежезамороженная плазма) были добавлены в Примерный перечень основных лекарственных средств ВОЗ.
  - В 2014 году в резолюции ВА3 67.20 была признана важность укрепления системы регулирования для расширения доступа к безопасной, эффективной и качественной медицинской продукции, а также достижения лучших результатов в области общественного здравоохранения.
  - В 2017 году ВОЗ представила свой Глобальный инструмент эталонного тестирования для оценки систем регулирования медицинской продукции. В 2018 году были внесены изменения, включающие критерии оценки регулирования вакцин и фармацевтических препаратов, а в 2019 году - критерии оценки национальных систем контроля за препаратами крови и регулирования в области препаратов крови.

По сообщению доктора Эпштейн Рабочая группа по глобальной безопасности крови Международного общества переливания крови (МОПК) в 2018 году выпустила рекомендации по повышению доступности восстановленной плазмы для фракционирования. В них рекомендуется местное производство вирус-инактивированного криопреципитата в условиях ограниченных ресурсов, когда коммерческие КФС недоступны, слишком дороги или дефицитны. Сеть регуляторов крови ВОЗ также выступает за использование криопреципитата с пониженным содержанием патогенов в условиях ограниченных ресурсов до тех пор, пока КФС не станут доступными и недорогими, при условии тщательной оценки рисков и преимуществ, а также наличия организованной, регулируемой на национальном уровне системы службы крови, работающей в соответствии с надлежащей практикой изготовления лекарственных препаратов в медицинских учреждениях.

---

## Экспертная дискуссия

По словам доктора Жана Клода Фабера (Люксембург), криопреципитат с пониженным содержанием патогенов является значимым вариантом терапии в условиях ограниченных ресурсов. Он отвечает критериям устойчивого адекватного лечения, поскольку он вписывается в существующие структуры и бюджеты и покрывает клинические потребности не только при гемофилии А и болезни фон Виллебранда, но и при других заболеваниях. В настоящее время существует только одна проверенная технология для обработки криопреципитата, в то время как для обработки плазмы существуют несколько проверенных технологий, таких, как системы Intercept и Mirasol. В сотрудничестве с промышленностью ВФГ могла бы содействовать применению этих технологий или же развивать новые технологии для снижения количества патогенов в криопреципитате в развивающихся странах. Доктор Гленн Пирс, вице-президент ВФГ по медицинским вопросам, ответил, что криопреципитат является важной временной мерой в условиях недоступности КФС. В то же время Программа гуманитарной помощи использует другой подход, направленный на предоставление большого количества препаратов факторов по крайней мере некоторым нуждающимся странам. Приблизительно 19 000 пациентов ежегодно получают лечение с помощью препаратов, полученных в рамках гуманитарной помощи ВФГ. Число таких пациентов будет расти с присоединением к программе новых отраслевых доноров.

Криопреципитат и концентраты факторов не обязательно являются взаимоисключающими вариантами лечения, для развивающихся стран переходный период может длиться годы или десятилетия, поэтому цель заключается не только в обеспечении безопасности крови, но также и в повышении эффективности лечения пациентов, по словам доктора Стивена Пайпа (США). Криопреципитата недостаточно, чтобы избежать повреждения суставов, поэтому обеспечение его наличия не должно быть конечной целью или устремлением даже в странах с низким и средним уровнем дохода. Тем не менее, должны существовать устойчивые варианты для поддержки стран в переходные годы.

## ПРЕПАРАТЫ С УДЛИНЁННЫМ ПЕРИОДОМ ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ: БРАЙАН О'МАХОНИ, ИРЛАНДСКОЕ ОБЩЕСТВО ГЕМОФИЛИИ, ДУБЛИН, ИРЛАНДИЯ

Г-н Брайан О'Махони открыл заседание по препаратам с удлинённым периодом полувыведения, проведя опрос аудитории относительно значимости определения препарата с удлинённым периодом полувыведения. Согласно опросу, 43% участников считают, что определение "удлинённого периода полувыведения" устранил существующую путаницу в вопросе о том, какие препараты относятся к СПП, а какие - к УПП; 30% считают, что это поможет пациентам в выборе препаратов для использования; и 14% считают, что это поможет плательщикам принимать решения о возмещении расходов. Результаты повторного опроса аудитории, проведённого в конце сессии, значительно изменились; 65%, 23% и 7% соответственно.

## Применение данных по фармакокинетике для лечения пациентов

ДОКТОР АЛЬФОНСО ИОРИО, КЛИНИКА ВРОЖДЕННЫХ КОАГУЛОПАТИЙ, МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР УНИВЕРСИТЕТА МАКМАСТЕРА, ГАМИЛЬТОН, КАНАДА

Вплоть до последних лет фармакокинетические (ФК) данные использовались только для установления эффективности лекарственных средств в процессе их клинической разработки и регистрации. Препараты с удлинённым периодом полувыведения привнесли новую и интересную тенденцию измерения связи между уровнем активности фактора в плазме крови с одной стороны, и частотой или риском кровотечений с другой. По мнению доктора Альфонсо Иорио, препараты УПП

---

дают возможность устанавливать персонализированные и более высокие целевые уровни защиты, которых труднее достичь с помощью препаратов со стандартным периодом полувыведения.

Использование данных по ФК всей популяции наряду с индивидуальными данными пациентов при лечении гемофилии позволяет прогнозировать индивидуальные параметры ФК, используя меньшее количество образцов, чем при традиционном подходе. Затем эти индивидуальные параметры могут быть использованы для получения индивидуальных профилей ФК. Возможность показать каждому пациенту его собственный профиль ФК имеет образовательную ценность. Например, сравнение профиля ФК пациента при использовании фактора СПП и фактора УПП соответственно продемонстрирует уровни защиты, которые могут быть достигнуты в зависимости от таких параметров, как интервал между инфузиями, пороговый уровень и надпороговое время (НПВ). Индивидуальные данные ФК могут быть использованы для точного определения времени, в течение которого безопасно заниматься определёнными видами спорта и деятельности. Подобные данные могут быть использованы для разработки индивидуальной схемы лечения, которая может быть выполнена в рамках медицинского учреждения совместными усилиями врача и пациента.

Доктор Иорио рассказал о репозитории «Онлайн-сервис регистрации популяционной фармакокинетики - гемофилия» (WAPPS - гемо), который используется глобальной сетью центров лечения гемофилии, и о приложении WAPPS, которое используется пациентами для записи персональных данных о лечении. WAPPS-гемо - это база данных по ФК пациентов для всех существующих концентратов факторов. Эти данные также используются для моделирования популяционной ФК, индивидуализированных оценок ФК и установления дозировок с учётом ФК. Данные о ФК пациентов, собранные с помощью WAPPS, показывают значительную вариативность между пациентами, с трёхкратным диапазоном разброса параметров ФК для любого концентрата. Это имеет значение для дискуссии о том, что определяет препарат УПП, и эти данные также следует иметь в виду при рассмотрении подходящей схемы лечения для конкретного пациента. Индивидуализированное лечение и профилактика с учетом особенностей ФК предлагают значительный потенциал для экономии общественных и личных средств, а также для сокращения объёмов утилизации препарата. Данные популяционной ФК показали целесообразность и преимущества профилактики низкими дозами. Данные китайского исследования 2019 года показывают, что клиренс фактора влияет на период полувыведения. Несмотря на то, что повышенные дозы позволяют достигнуть более высоких уровней, уровни фактора снижаются примерно до 2% в течение примерно того же времени, что и при более низких дозах.

Существуют различия между гемофилией А и гемофилией В. Например, при гемофилии А уровень фактора VIII изменяется со временем и в ответ на физические нагрузки; при гемофилии В связь между уровнем фактора VIII в плазме и эффектом более сложная, чем считалось ранее. Тем не менее, как для гемофилии А, так и для гемофилии В интеграция данных по популяционной ФК с данными по отдельным пациентам позволяет врачу модулировать интенсивность лечения в зависимости от требуемого уровня защиты. В заключение доктор Иорио отметил, что его группа ведет переговоры с Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) об использовании данных WAPPS-Нето для пересмотра маркировочной информации с использованием данных, собранных у гораздо большего числа пациентов, чем в настоящее время.



---

## Практическое определение рекомбинантного FVIII УПП

ДОКТОР ДЖОННИ МАХЛАНГУ, УНИВЕРСИТЕТ ВИТВАТЕРСРАНДА; ШАРЛОТТА МАКСЭЖЕ, ГОСПИТАЛЬ ЙОХАННЕСБУРГА, ЙОХАННЕСБУРГ, ЮАР

По словам доктора Джонни Махлангу, препараты с удлинённым периодом полувыведения обеспечивают врачам и пациентам большую гибкость в подборе и оптимизации схем лечения в соответствии с конкретными целями или обстоятельствами пациента. Использование УПП позволяет достичь целевых уровней фактора, эквивалентных тем, которые достигаются при использовании фактора со стандартным периодом полувыведения, но с меньшим количеством инфузий в неделю без снижения эффективности; либо же дозировка УПП позволяет достичь более высоких целевых уровней фактора и уровня защиты, чем можно получить, применяя повышенные и учащённые дозировки КФС СПП. Общепринято, что при использовании КФС СПП пиковые уровни факторов играют роль в предотвращении кровотечений, вызываемых травмой или физической нагрузкой. В случае с КФС УПП их способность оптимизировать площадь под кривой уровня активности фактора (AUC) и обеспечивать более высокие пороговые уровни фактора может быть важна для лучшей профилактики или минимизации субклинических кровотечений (т.е. микрокровоотечений) и спонтанных кровотечений, помимо профилактики кровотечений в целом.

Фармакокинетические параметры, такие как период полувыведения фактора, клиренс фактора и AUC, критически важны для достижения и поддержания целевых уровней фактора. Однако уровни активности фактора после инфузии различаются в зависимости от индивидуальных особенностей фармакокинетики пациента. Необходимо чёткое определение фактора УПП, особенно для плательщиков, которым важно понимать его отличительные свойства и преимущества. Международной группой экспертов было предложено практическое определение FVIII УПП, основанное на систематическом изучении литературы и критическом анализе опубликованных данных.

Чтобы препарат можно было идентифицировать как FVIII УПП, он должен отвечать всем нижеследующим критериям:

- Он должен быть разработан с применением технологии, увеличивающей биологический период полувыведения (напр., применение полиэтиленгликоля, пегилиция);
- Выполняет критерии «биологической различимости» в сравнении со стандартным FVIII для большинства пациентов (в противовес биологической эквивалентности);
- Коэффициент увеличения времени полувыведения равен 1,3 или выше, в сочетании с повышенным AUC.

Нормативное определение биологической неэквивалентности, данное FDA/EMA, может быть использовано в качестве достоверного критерия для определения препарата фактора с УПП (когда 90%-ный доверительный интервал коэффициента AUC находится за пределами установленного нормативными документами окна биоэквивалентности в 80-125%). По словам доктора Махлангу, чтобы быть жизнеспособными и полезными на практике, эти определения должны коррелировать и сопоставляться с преимуществами, улучшенными результатами лечения пациентов и более эффективным ведением терапии, которых можно достичь с помощью препаратов УПП.

## Являются ли препараты с УПП менее иммуногенными и могут ли они способствовать индукции толерантности?

ДОКТОР СТИВЕН В. ПАЙП, УНИВЕРСИТЕТ МИЧИГАНА, АНН-АРБОР, МИЧИГАН, США

---

По словам доктора Стивена Пайпа, индукция иммунной толерантности (ИИТ) является существенным бременем как для пациентов с гемофилией, так и для лиц, осуществляющих за ними уход; при этом расчётное время до наступления толерантности колеблется от 18,5 до 30,2 месяцев. Это имеет значительные финансовые последствия, включая стоимость лечения с ИИТ независимо от типа используемого фактора со стандартным периодом полувыведения (50000-75000\$ в месяц) и дополнительные высокие затраты, связанные с постоянным использованием препаратов обходного действия.

Ряд недавно описанных случаев показывает толерогенный потенциал рекомбинантного белка слияния FVIII-Fc (rFVIII-Fc) в ИТИ; четверо детей с гемофилией А в тяжёлой форме и высоким уровнем ингибиторов успешно прошли лечение с использованием различных доз rFVIII-Fc для ИТИ (от 50 до 200 МЕ/кг на дозу) и, как оказалось, достигли выздоровления быстрее, чем при использовании факторов СПП.

Доктор Пайп подчеркнул предположения, основанные на практическом определении препаратов с УПП применительно к толерогенному потенциалу. Увеличение периода полувыведения, увеличение AUC воздействия на иммунную систему и механизм действия, весьма вероятно, важны для толерогенного потенциала. Хотя препараты УПП схожи по своим свойствам относительно удлинения периода полувыведения, у каждого из них очень разные механизмы действия (т.е. слияние с Fc, слияние с альбумином, пегилирование), и они не похожи с точки зрения толерогенного потенциала.

Доктор Пайп представил результаты ретроспективного анализа результатов ИИТ с помощью rFVIII-Fc у пациентов с гемофилией А в тяжёлой форме и высоким титром ингибиторов.

- В данной выборке пациентов с высокими рисками неудачной ИИТ, rFVIII-Fc продемонстрировал быстрое снижение титра Бетезда и быстрое развитие толерантности у пациентов, впервые проходящих ИИТ.
- При экстренной ИИТ rFVIII-Fc продемонстрировал терапевтическое преимущество у пациентов, которые ранее не смогли достичь ИИТ с помощью других препаратов, и быстрое развитие толерантности у многих пациентов, проходящих экстренную ИИТ.
- Тенденция к быстрому снижению титра Бетезда была отмечена при повышенных дозировках rFVIII-Fc ( $\geq 130$  МЕ/кг), вводимых ежедневно.
- Не было зафиксировано нежелательных явлений, связанных с rFVIII-Fc.

Др. Пайп представил промежуточные результаты verITI-8, текущего глобального проспективного исследования rFVIII-Fc в качестве метода первичной ИИТ-терапии для пациентов с тяжёлой формой гемофилии А и высоким титром ингибиторов.

Успех ИИТ или развитие толерантности было определено как достижение всех нижеперечисленных целей: негативный титр Бетезда после 2 последовательных визитов; нормальное увеличение активности фактора как минимум на 66% после 2 последовательных визитов; и нормальная ФК, определённая как полувыведение rFVIII-Fc в течение как минимум 7 часов. На текущий момент 6 из 15 пациентов, получающих дозу rFVIII-Fc в 200 МЕ/кг/день, достигли успешных результатов. Медианное время достижения толерантности было коротким: полмесяца для достижения негативного титра Бетезда; 1,4 месяца для достижения нормального увеличения активности фактора; и 2,5 месяца для достижения нормального периода полувыведения.

### **Безопасность полиэтиленгликоль-содержащих (ПЭГ) препаратов**

ДЖОН МЁРФИ, К.М.Н., ПОДРАЗДЕЛЕНИЕ ПО ИЗУЧЕНИЮ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, КОМПАНИЯ PFIZER

Доктор Джон Мёрфи представил краткую информацию о четырёх пегилированных препаратах фактора свёртывания крови: Adynovate/Adynovi (Takeda), Jivi (Bayer), Esperoct (Novo Nordisk) и

---

Rebinyн/Refixia (Novo Nordisk). В основном все эти препараты были одобрены для эпизодического лечения, хирургических вмешательств и профилактики в Северной Америке и Европе, за исключением препарата Rebinyн, который не показан для профилактики в США, и Jivi, который не показан для хирургических вмешательств в Канаде. Существуют также различия в возрастных когортах, на которые распространяется лицензионное разрешение: в Европе (пациенты в возрасте от 12 лет и старше), США (все возрасты, за исключением препарата Jivi, который не показан детям) и Канаде (разные когорты для каждого вида терапии). Он рассказал об обоснованиях процесса регулирования и о том, как он привёл к различным результатам, а также об опасениях по поводу постоянного применения пегилированных препаратов.

Вакуолизация наблюдалась во многих неклинических исследованиях препаратов, содержащих ПЭГ и не относящихся к терапии гемофилии. Эта проблема остаётся актуальной. Вышеуказанные вакуоли могут быть адаптивной реакцией клеток на накопление ПЭГ. В неклинических исследованиях вакуоли были замечены в почечных тубулярных клетках, макрофагах и клетках эпителия в хорoidalном сплетении. Это наблюдение вызывает особое беспокойство, поскольку хорoidalное сплетение является источником спинномозговой жидкости (СМЖ) и компонентом гематоэнцефалического барьера; следовательно, нарушение его функции может привести к повреждению нейронов, хотя на сегодняшний день подобный результат не наблюдался.

Пегилированные факторы свёртывания хорошо переносятся как в клинических, так и в неклинических исследованиях. Гистологическое обнаружение накопления ПЭГ и вакуолизации являются потенциальной проблемой для препаратов, применяемых на постоянной основе пожизненно; однако обычно дозировки пегилированных факторов значительно ниже тех, при которых наблюдаются вышеуказанные явления. Долгосрочные последствия и клинические признаки накопления ПЭГ неизвестны. Европейское агентство по лекарственным средствам, исходя из этого риска и рекомендаций рабочей Группы по безопасности Комитета по лекарственным препаратам для медицинского применения (КЛМП), приняло осторожный подход к оценке пользы и риска подобных пегилированных препаратов у детей: необходимо получить больше данных и решить проблему риска вакуолизации, прежде чем проводить долгосрочные клинические испытания на педиатрической популяции. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США лицензировало все четыре пегилированных препарата для взрослых и детей за исключением препарата Jivi, который показан только пациентам в возрасте от 12 лет и старше по причине высокой встречаемости анти-ПЭГ IgM антител, наблюдаемой в педиатрической популяции. Это приводит к гиперчувствительности и потере эффективности. Остается неясным, почему в отличие от других препаратов подобное наблюдается только у препарата Jivi.

### **Переход всё большего числа стран на закупку препаратов УПП и эмицизумаба и влияние этого перехода на потребление FVIII на душу населения.**

ДЖЕФФРИ С. СТУОНБРЕЙКЕР, К.М.Н., ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ СЕВЕРНОЙ КАРОЛИНЫ, РЭЙЛИ, СЕВЕРНАЯ КАРОЛИНА, США

По словам доктора Джеффри Стоунбрейкера, в прошлые годы для измерения медицинского обеспечения в области лечения гемофилии использовался показатель на душу населения, а международная единица со стандартным периодом полувыведения на душу населения была общепринятой единицей измерения при лечении гемофилии. Однако использование препаратов фактора с удлинённым периодом полувыведения и эмицизумаба (Hemlibra) растёт, особенно в странах с высоким уровнем дохода. Сформировавшийся новый набор препаратов затрудняет измерение различных методов лечения гемофилии с помощью единой универсальной метрики и усложняет понимание различных уровней использования и затрат. Доктор Стоунбрейкер рассказал о разработке обновлённого метода измерения лечения гемофилии и использования препаратов с

---

помощью единой метрики, учитывающей различные типы препаратов и различные методы терапии гемофилии А в разных странах мира.

Для перевода МЕ СПП в УПП был использован метод корректировки: данные о профилактике, наблюдаемые при использовании СПП, наряду с инструкциями производителя по применению препаратов СПП и УПП использовались для расчёта лечения на год с учётом дозировки и частоты, а также для определения диапазона годового лечения. Затем эти данные использовались при расчёте корректировочных коэффициентов для перевода УПП в эквивалентное количество СПП. Исследователи определили, что поправочный коэффициент для перевода УПП в МЕ СПП составляет 1,0; для перевода эмицизумаба в МЕ СПП он составляет 70 МЕ/мг.

Данные Всемирного годового опроса ВФГ за период с 2001 по 2018 год были использованы для прогнозирования ожидаемого роста доступности и использования МЕ СПП на душу населения во всём мире в будущем. При этом использовались данные стран, где потребление препаратов УПП и эмицизумаба было на подъёме. Сравнение линейной аппроксимации использования СПП с методом корректировочных коэффициентов показало на совпадение диапазонов, что свидетельствует об отсутствии существенной разницы между МЕ препаратов СПП и УПП при лечении гемофилии А. Этот метод корректировки может быть использован для перевода МЕ препаратов УПП и эмицизумаба в МЕ СПП. Существует существенная потребность в получении реальных данных наблюдений по применению препаратов УПП и эмицизумаба при лечении гемофилии А.

### Экспертная дискуссия

Доктор Гленн Пирс спросил, будет ли наблюдаться у пациента, демонстрирующего длительный период полувыведения при использовании препарата СПП, ещё более длительный период полувыведения при использовании препарата УПП. Доктор Иорио сообщил, что из 700 пациентов, включённых в программу WAPPS, 300 пациентов чувствуют себя лучше при использовании фактора СПП вместо УПП. Г-н О'Махони поинтересовался, не связано ли это с важностью значений пиков наряду с пороговыми уровнями. Существует большое разнообразие концентратов УПП, и причины, по которым метод продления работает для одних пациентов и не работает для других, не очень хорошо изучены, ответил доктор Иорио. Доктор Лен Валентино (США) подчеркнул необходимость клинической корреляции данных о препаратах факторов УПП и эмицизумаба с результатами лечения пациентов, а также необходимость проведения более качественных совместных исследований результатов новых методов лечения.

Г-н Скиннер отметил, что в процессе закупок правительство или Министерство здравоохранения будут рассматривать препараты СПП и УПП как относительно равнозначные и не будут различать пегелированные и непегелированные препараты. Как же поступить в подобной ситуации? Должна ли закупка препаратов основываться только на цене? Доктор Иорио сказал, что Канаде данные WAPPS предоставляются Канадской службе крови, чтобы показать текущий расход препаратов для лечения гемофилии, отражённый в единицах, частоте лечения и вариантах терапии.

Доктор Пайп сказал, что НФГ (Национальный фонд гемофилии США) решительно поддерживает открытый доступ ко всем препаратам и стратегию принятия решений, базирующуюся на персональной пользе для конкретных пациентов. Принятая в США точка зрения заключается в том, что цена как единственный определяющий фактор лишает врача и пациента возможности принимать совместные решения. Г-н О'Махони отметил, что процессы закупок должны включать многокритериальный анализ безопасности, эффективности и качества. Помимо цены, органы здравоохранения и плательщики должны учитывать практическую пользу, получаемую за эту цену. Ирландия перешла с препаратов фактора СПП на УПП, основываясь на соображениях

---

эффективности; данные о результатах лечения показывают значительное влияние на улучшение качества жизни. Проблема заключается в отсутствии данных о результатах до перехода на новый препарат.

## **НЕФАКТОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ: ДОКТОР МАГДИ ЭЛЬ ЭКИАБИ, БОЛЬНИЦА ШАБРАВИШИ, ЦЕНТР ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ, ГИЗА, ЕГИПЕТ

Нефакторная заместительная терапия стала применяться в клинической практике совсем недавно. Некоторые ключевые вопросы, отмеченные доктором Магди Эль Экиаби:

- Что сообщество, связанное с коагулопатиями, должно знать об этих препаратах?
- Что остаётся неизвестным?
- Что необходимо узнать?

Большинство данных получено в ходе клинических испытаний, но в настоящее время эти препараты применяются на практике.

## **Гемлибра, фитусиран и анти-ИПТФ: измерение эффективности и комплексная оценка этих нефакторных препаратов**

ПИТЕР ЛЕНТИНГ, К.М.Н., ФРАНЦУЗСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (INSERM (ИНСЕРМ)), ПАРИЖ, ФРАНЦИЯ

Доктор Питер Лентинг начал со сравнения имеющихся в настоящее время препаратов FVIII и нефакторной заместительной терапии и описал их сходства и различия. Основное отличие от концентратов FVIII заключается в том, что нефакторные заместительные препараты могут использоваться у больных гемофилией с ингибиторами или без ингибиторов, не имеют пороговых и пиковых уровней и могут вводиться подкожно. Они также демонстрируют относительную эффективность и снижение годовой частоты кровотечений. Два важных вопроса, связанных с нефакторной заместительной терапией – это контроль целевого белка в клинических лабораториях и определение факторной эквивалентности терапии.

Доктор Лентинг рассмотрел некоторые из существующих анализов мониторинга конкретных целевых белков. Для FVIII это одноступенчатый анализ свёртывания, хромогенный анализ, ИФА и другие. Для эмицизумаба (Hemlibra) в настоящее время существует одноступенчатый анализ свёртывания крови с разведением и хромогенный анализ с использованием человеческого FIXa/FX. Фитусиран оценивается с помощью хромогенного анализа на основе тромбина или FXa, а также ИФА. Для анти-ИПТФ препаратов возможны следующие варианты: ИФА, анализ разведения на основе протромбинового времени и хромогенный анализ, зависящий от тканевого фактора. Ключевой проблемой является отсутствие согласованности анализов, связанное с различными механизмами действия, лежащими в основе различных методов нефакторной заместительной терапии. Анализы активности фактора основаны на дефиците FVIII; таким образом, в данных анализах FVIII должен быть лимитирующим фактором, а FIXa должен быть в избытке. В каждом типе анализа количество образующегося FIXa различно, поскольку оно зависит от состава реагентов, используемого активирующего препарата и других факторов. Поскольку действие эмицизумаба ограничено количеством доступного FIXa и фосфолипидов, он будет реагировать по-разному при каждом виде анализа.

Новые терапевтические подходы в лечении гемофилии А связаны с заметным снижением годовой частоты кровотечений, и мониторинг этих методов лечения относительно прост при использовании существующих или адаптированных исследований активности фактора или антигенов. Ответ пациента на лечение можно отслеживать с помощью глобальных исследований, в частности, с

---

помощью анализа выработки тромбина. Истинный эквивалент FVIII не может быть определён через анализы *in vitro*, что иллюстрируется изменчивым ответом на эмицизумаб в различных системах исследований. Использование определённых животных моделей может привести к лучшему пониманию гемостатического потенциала данных препаратов *in vivo* в различных условиях.

### **Клинические исследования препарата Hemlibra**

АННЕТТ БОУЙЕР, К.М.Н., ШЕФФИЛДСКИЙ ЦЕНТР ГЕМОФИЛИИ И ТРОМБОЗОВ, СОЕДИНЁННОЕ КОРОЛЕВСТВО.

По словам доктора Аннет Боуиер современное состояние знаний о клинических исследованиях эмицизумаба (Hemlibra) заключается в том, что активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) значительно сокращается, одноэтапные анализы свёртывания FVIII на основе АЧТВ искусственно завышаются, а хромогенные анализы FVIII могут быть нечувствительными либо чувствительными к присутствию эмицизумаба. Она поделилась результатами своей лаборатории, продемонстрировав проведение этих анализов у пациентов с гемофилией А.

Одноэтапный анализ с калибраторами плазмы не может быть использован в присутствии эмицизумаба; однако калибраторы эмицизумаба могут быть использованы в модифицированном одноэтапном анализе для измерения концентрации препарата. Другим широко используемым методом является хромогенный анализ. Важно отметить, что источник реагентов может вызывать значительные различия. Разнообразные анализы, проведённые у одних и тех же пациентов, продемонстрировали вариативность между анализами у различных типов пациентов. Хромогенные анализы с человеческим FX чувствительны к эмицизумабу, поэтому их можно использовать для измерения степени присутствия препарата. Хромогенные анализы с бычьим FX нечувствительны к эмицизумабу, поэтому их можно использовать для измерения эффективности лечения с помощью rFVIII и ингибиторов анти-FVIII. У некоторых пациентов развивались антитела к эмицизумабу. На данный момент не существует рутинного метода исследования гемостаза, позволяющего измерить степень наличия этих антител. Несколько групп исследователей работают над созданием таких анализов.

### **Новые данные по нежелательным явлениям: Hemlibra, FEIBA, NovoSeven**

ДОКТОР МАЙКЛ МАКРИС, УНИВЕРСИТЕТ ШЕФФИЛДА; ШЕФФИЛДСКИЙ ЦЕНТР ГЕМОФИЛИИ И ТРОМБОЗОВ, ШЕФФИЛД, СОЕДИНЁННОЕ КОРОЛЕВСТВО

Доктор Майкл Макрис отметил, что трудно сравнивать эмицизумаб (Hemlibra), активированный концентрат протромбинового комплекса (аКПК, FEIBA) и рекомбинантный активированный фактор свёртывания крови VII (rFVIIa, NovoSeven), в особенности из-за новых, продолжающих поступать данных по всем трём препаратам. Кроме того, трудно получить сопоставимые данные по препаратам, поскольку некоторые из них присутствуют на рынке гораздо дольше других, а отчётность по использованию препаратов различается для каждого вида.

Доктор Макрис поделился данными о реакциях в местах инъекций и о тяжёлых аллергических реакциях. В клинических исследованиях HAVEN 1-4 сообщалось о реакциях в месте инъекции эмицизумаба; аллергическая реакция возникла у одного пациента в центре Шеффилда. Такие реакции при использовании аКПК встречаются редко и, как ожидается, составляют около 1-3 случаев на 10 000 пациентов. Имеются лишь сообщения о подобных реакциях при использовании rFVIIa, оценочные показатели отсутствуют.

Доктор Макрис продемонстрировал нежелательные явления, о которых сообщалось в связи с применением эмицизумаба в клинической практике, на веб-сайте компании Genentech (в Европе аналог отсутствует) и отметил, что число пациентов, использующих эмицизумаб, резко возрастает

---

с каждым кварталом. Сообщалось о четырёх случаях тромботической микроангиопатии (ТМА); все они были связаны с пациентами, которые также получали лечение препаратом аКПК. Помимо этого, сообщалось о ещё девяти случаях тромботических явлений, связанных с эмицизумабом, но данных об их точной причине крайне мало. Частота тромботических событий у пациентов, получавших эмицизумаб, по-видимому, находится в том же диапазоне, что и у пациентов, получавших rFVIIa или аКПК. Доктор Макрис также поделился данными о тромботических событиях и смертности при применении этих препаратов, отметив при этом, что пока слишком рано сравнивать эти незначительные цифры. В настоящее время слишком рано судить о различиях в аллергических реакциях, тромбозах и смертности между эмицизумабом, аКПК и rFVIIa. Проспективный фармакологический надзор необходим для всех методов лечения гемофилии, но главный вопрос заключается в том, каким образом сравнивать препараты, если данные представлены по-разному.

### **Подкожное введение факторов VIIa, VIII, IX и иммуногенность**

ДОКТОР ДЖОННИ МАХЛАНГУ, УНИВЕРСИТЕТ ВИТВАТЕРСРАНДА; ГОСПИТАЛЬ ШАРЛОТТЫ МАКСЕКЕ В ЙОХАННЕСБУРГЕ, ЮЖНАЯ АФРИКА

По словам доктора Джонни Махлангу, подкожное введение препаратов факторов является привлекательной альтернативой внутривенным инфузиям, которые могут быть связаны с частыми и обременительными процедурами, а также с такими проблемами, как затруднённый доступ к венам у педиатрических пациентов, инфекция и тромбоз при длительном лечении. Подкожная нефакторная терапия имеет ряд преимуществ для пациентов: самостоятельное введение, удобство, быстрота и простота инъекции, а также экономическая эффективность. Терапевтические преимущества включают: длительный биологический период полувыведения, возможность достижения гораздо более высоких уровней фактора, а также повышенная стабильность и постоянство уровней защиты. Кроме того, эти препараты могут использоваться для лечения больных гемофилией как с ингибиторами, так и без ингибиторов. К недостаткам относятся реакции в месте инъекции, которые наблюдались у четверти пациентов, и задержка повышения концентрации фактора свёртывания в плазме. Помимо этого, данные препараты могут быть использованы только для профилактики, но не для лечения острых кровотечений.

Доктор Махлангу рассмотрел ранние фазы исследований по клинической разработке препаратов FVII, FVIII и FIX для подкожного введения. Результаты ранних фаз показывают, что подкожное введение имеет благоприятные профили фармакокинетики, эффективности и общей безопасности. Иммуногенность rFVIIa при подкожном введении представляется низкой, а rFIX при подкожном введении демонстрирует иммуногенность и качество, сравнимые с имеющимися в настоящее время внутривенными препаратами rFIX. Эти исследования переходят в фазы 2 и 3 клинической разработки. Подкожное применение rFVIIa (N8-GP) было связано с высокой иммуногенностью и высокой частотой появления антител у ранее лечившихся пациентов (РЛП) с тяжёлой формой гемофилии А; дальнейшая клиническая разработка была приостановлена. Однако важно отметить, что подкожное введение факторов свертывания имеет потенциал для решения имеющихся неудовлетворённых потребностей, связанных с внутривенной терапией, а иммуногенность на ранних стадиях клинической разработки не всегда предсказывает будущую иммуногенность.

### **Применение Helimbra у новорожденных и младенцев**

ДОКТОР АССАФ БАРГ, НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ГЕМОФИЛИИ И ИНСТИТУТ ТРОМБОЗА, ТЕЛЬ ХАШОМЕР, ИЗРАИЛЬ

Доктор Ассаф Барг рассказал об израильском опыте лечения младенцев и детей младшего возраста с помощью эмицизумаба. У первого пациента были диагностированы ингибиторы с высоким уровнем ответа после аллергической реакции на рекомбинантный FVIII на основе полиэтиленгликоля. После этого эпизода был обнаружен IgE, направленный против различных

---

препаратов FVIII; IgE против ПЭГ отсутствовал, что подтверждало аллергию только на FVIII. Последующие внутривенные пробы вызвали сыпь и воспаление в ответ на различные рекомбинантные и полученные из плазмы препараты FVIII. Поскольку ИИТ была противопоказана, была начата профилактика с помощью эмицизумаба, которая дала успешные результаты, и использование препаратов обходного действия резко сократилось. Затем центр распространил профилактику эмицизумабом на проспективно наблюдаемую когорту младенцев и детей самого младшего возраста с гемофилией А и ингибиторами (в возрасте от 2 месяцев до 7 лет). Клиническое наблюдение включало в себя документирование любой травмы, кровотечения или нежелательного явления. Лабораторное наблюдение включало в себя общие анализы на свёртывание крови, ротационную тромбоэластometriю (РОТЭМ) и генерацию тромбина (ГТ) до и во время лечения.

Все родители отметили значительное улучшение качества жизни благодаря удобному подкожному введению препарата и лечению на дому. С начала терапии ни у одного из пациентов не наблюдалось гемартроза или других спонтанных кровотечений. Только 4 из 11-ти пациентов периодически получали rFVIIa при травмах. Два малых хирургических вмешательства были благополучно проведены без дополнительной терапии, но одна процедура осложнилась сильным кровотечением. Использование профилактики эмицизумабом привело к заметному сокращению потребления препаратов обходного действия. Десять из 11 пациентов получали rFVIIa со медианной месячной дозой в 45 мг (диапазон доз 6-115 мг) до начала применения эмицизумаба; с начала профилактики эмицизумабом месячные дозы rFVIIa колебались в пределах 0-2 мг (медианное значение 0 мг на пациента).

В одном случае анализ РОТЭМ, проведенный после нагрузки эмицизумабом при возрасте пациента в 3 месяца, дал результаты, близкие к нормальным значениям; однако впоследствии обрезание пациента привело к сильному кровотечению, потребовавшему переливаний крови и введения rFVIIa с госпитализацией в детское отделение интенсивной терапии. В это же время анализы ГТ показали крайне низкое значение пика и эндогенного потенциала тромбина (ЭПТ). Кровотечение после обрезания у данного пациента, произошедшее несмотря на практически нормальные показатели РОТЭМ, позволяет предположить, что анализ ГТ может быть предпочтительным общим анализом для оценки гемостаза у пациентов с гемофилией А и ингибиторами, получающих лечение эмицизумабом.

Возможно, у младенцев клиренс эмицизумаба более быстрый. Когда пациентам исполнялось 6 месяцев, проводилось повторное исследование ГТ, и результаты показывали заметное улучшение, коррелирующее с физиологическими изменениями гемостаза, наблюдаемыми в младенческом возрасте. У новорожденных и детей младшего возраста физиологически снижен уровень зависимых от витамина К факторов свёртывания, включая FIX, что может нарушать принцип действия эмицизумаба. Этот опыт показывает, что профилактика эмицизумабом эффективна и безопасна даже у детей самого младшего возраста. Тем не менее, при лечении младенцев и в случае хирургических вмешательств следует проявлять бдительность. ГТ может более точно отражать состояние гемостаза, чем РОТЭМ. Тем не менее, при интерпретации результатов общих анализов у пациентов, получающих лечение эмицизумабом, следует проявлять осторожность и соотносить результаты с клинической ситуацией.



---

## Дискуссия

Доктор Пайп отметил, что, вероятно, не существует антикоагулянта, обеспечивающего идеальную защиту от прорывного тромбоза и полное отсутствие кровотечений, и вряд ли можно разработать какой-либо прокоагулянт, который бы идеально защищал от всех кровотечений и не создавал риск тромбоза. Какую информацию следует искать в отчётах по безопасности? Доктор Макрис ответил, что важно знать, где находится "потолок" - доза, при которой достигается максимальный полезный эффект и выше которой возникает риск серьёзных нежелательных явлений. В этом случае можно назначать более низкую дозу, не ассоциирующуюся с тромбозом, который может быть просто эффектом дозирования; однако пределы безопасности различных препаратов не ясны.

Доктор Пайп отметил, что нецелесообразно будет использовать препарат с очень узким безопасным терапевтическим диапазоном. Однако не следует отказываться от новых препаратов из-за риска определённых видов осложнений с кровотечениями; вероятно, всегда будет существовать сценарий, при котором физиология пациента в сочетании с прокоагулянтом провоцирует определённый тромботический риск. Основная задача в наступившую новую эпоху - научиться безопасно и правильно использовать новые методы лечения; отчёты по безопасности должны использоваться в качестве руководства по безопасному применению и одновременному использованию со всеми другими препаратами. Доктор Макрис согласился с этим мнением, добавив, что безопасный терапевтический диапазон неодинаков для разных возрастных групп. В настоящее время эти препараты используются для лечения пациентов всех типов и возрастов, включая пожилых людей с повышенным риском мелких тромбозов, в то время как пациенты с риском тромбоза были исключены из клинических испытаний. Доктор Прасад Мэтьюз (США) выразил обеспокоенность по поводу лечения младенцев эмицизумабом и предупредил, что прежде чем допускать его свободное применение для детей младшего возраста, необходимо получить больше информации о действии препарата на младенцев и детей младшего возраста.

## ДИАГНОСТИКА НА МЕСТЕ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ: ДОКТОР СЕДРИК GERMANC, КАТОЛИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ЛЁВЕНА, ЛЁВЕН; УНИВЕРСИТЕТСКАЯ БОЛЬНИЦА СВЯТОГО ЛУКИ, БРЮССЕЛЬ, БЕЛЬГИЯ

Повышение уровня диагностики и выявления людей с гемофилией и другими наследственными коагулопатиями являются ключевыми аспектами главной задачи ВФГ - "Лечение для всех", - сказал доктор Седрик Германс. Для достижения этих целей чрезвычайно важны клиническая осведомлённость, бдительность и способность распознавать пациентов с наследственными коагулопатиями. Медицинские работники должны уметь распознавать симптомы кровотечения, семейный анамнез, проблемы с опорно-двигательным аппаратом и другие признаки, указывающие на коагулопатию. В некоторых странах имели место случаи, когда пациентам ставили диагноз "артропатия", а об основном заболевании они узнавали лишь много лет спустя. Для подтверждения диагноза необходимо провести лабораторные исследования, выявляющие и подтверждающие дефект свёртывания крови. В идеале стандартные коагуляционные тесты должны проводиться в центральной лаборатории, но в реальности это бывает затруднительно. Устройства для использования на месте оказания помощи (МОП) могут предложить новые и более удобные методы диагностики и мониторинга коагулопатий.

## МОП-анализы - краткое изложение текущей ситуации с МОП-анализами

ПЬЕР ТУЛОН, К.М.Н., УНИВЕРСИТЕТ ЛАЗУРНОГО БЕРЕГА; УНИВЕРСИТЕТСКАЯ БОЛЬНИЦА ПАСТЕРА, НИЦЦА, ФРАНЦИЯ

---

Доктор Пьер Тулон рассказал об использовании устройств для тестирования гемостаза на месте оказания помощи, на основе АЧТВ в качестве МОП-анализа для общего скринингового анализа на дефицит FVIII:C и FIX. Преимущества АЧТВ в качестве общего МОП-анализа для измерения FVIII и FIX заключаются в том, что он уже доступен либо для образца капиллярной крови, либо для цитратной крови, и его заявленная цена составляет около 7 евро за тест. Потенциальные ограничения заключаются в том, что это общий анализ, неспецифичный для дефицита FVIII:C/FIX; также имеет место необходимость подтверждающего измерения FVIII:C или FIX в случае удлинённого срока результата теста. Чувствительность к низким уровням FVIII:C и FIX до сих пор не была подтверждена, поскольку анализ не разрабатывался для подобных измерений. Стабильность тест-полосок в условиях высокой температуры и влажности также может оказаться проблемой.

Быстрый полуколичественный твёрдофазный иммунохроматографический анализ на FVIII:C был разработан в Национальном институте иммуногематологии в Индии. Специфическое антитело к FVIII:C конъюгируется с коллоидным золотом, нанесённым на полоску хроматографической мембраны из ацетатцеллюлозы, и помещается в пластмассовое одноразовое устройство. Образец плазмы объёмом 50 мкл помещается в лунку прибора; антиген FVIII:C в образце вступает в реакцию с иммобилизованным специфическим антителом, конъюгированным с золотом. Уровень FVIII:C выше, чем приблизительно 5 МЕ/дл (5%), вызывает образование цветной линии, что указывает на положительный результат теста. Наборы могут использоваться в любом центре первичной медицинской помощи без необходимости привлечения технических специалистов или дорогостоящего оборудования. Преимущества заключаются в том, что прибор уже разработан, и его прототипы можно использовать для исследования на местах, а также в том, что он доступен по цене - ожидаемая преискурантная цена составляет менее 1 доллара США за тест. Потенциальные ограничения включают в себя необходимость центрифугирования плазмы, собранной в пробирки с цитратом. Чувствительность для обнаружения низкого уровня FVIII:C требует более точного определения и независимой валидации. Стабильность тест-полосок в условиях высокой температуры и высокой влажности, наряду с вариативностью результатов у разных исследователей, также могут служить причиной для беспокойства.

Доктор Пьер Тулон заключил, что в целом данные виды МОП-устройств для тестирования коагуляции демонстрируют многообещающий потенциал для диагностики гемофилии в отдаленных регионах, однако существуют ключевые вопросы, требующие решения. Они касаются доступности, стоимости, стабильности устройства и картриджа при высокой температуре и влажности, а также эксплуатационных характеристик в реальных условиях.

### **Устройство для мониторинга FVIII на месте оказания помощи**

ДОКТОР ЮДЖИН ЧАН, RHEALTH, ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ ДНК, МАССАЧУСЕТС, США

Доктор Юджин Чан представил устройство компании rHealth для анализа FVIII на месте оказания помощи. Оно способно анализировать образцы крови, взятые из пальца (микрообъём образца капиллярной крови <20 мкл) или из вены. В устройстве используется технология сенсора крови rHealth для проведения количественного флюорогенного анализа, способного определять уровень FVIII в диапазоне от 0,5% до 200% и выдавать результаты высокой точности в течение 15 минут. Это даёт медикам возможность проводить тестирование и оперативно диагностировать гемофилию А, не прибегая к услугам лаборатории, а пациентам с гемофилией А - проводить самотестирование и контролировать уровень FVIII. Устройство оснащено мобильным приложением и технологией Bluetooth для отправки результатов в центр лечения либо врачу, что позволяет проводить клинические консультации и принимать решения в режиме реального времени.

---

Простое в использовании МОП-устройство для анализа уровня FVIII обладает рядом преимуществ. Оно упрощает и стандартизирует тестирование, исключает человеческий фактор; позволяет обнаружить ингибиторы на ранней стадии; поддерживает персонализированное лечение на основе фармакокинетического профиля пациента для предотвращения прорывных кровотечений. Оно также позволит повысить уровень диагностирования гемофилии А в развивающихся странах, где большинство людей с гемофилией остаются не выявленными и не диагностированными.

Доктор Чан отметил, что Научно-медицинский консультативный совет НФГ рекомендовал использовать хромогенный анализ факторов из-за ограничений и недостатков анализа на основе АЧТВ, которые включают в себя: большой разброс результатов, особенно в нижнем диапазоне уровней активности факторов, т.е. при тяжёлом дефиците факторов; неадекватный скрининг чувствительности при лёгком дефиците факторов в некоторых условиях проведения анализа; а также большую вариативность результатов при терапии факторами с удлинённым периодом полувыведения. Двухэтапный флюорогенный анализ gHealth состоит из тех же этапов, что и хромогенный анализ, используя при этом высокоактивный флюорогенный пептид, созданный специально для этого теста. По словам доктора Чана, он обеспечивает лучшую чувствительность и динамический диапазон, чем хромогенный анализ. Следующие шаги - продвижение клинической разработки в сотрудничестве с ВФГ и Бостонской детской больницей при помощи гранта Национального института здравоохранения США (НИН); а также получение нормативных разрешений на устройство и метод анализа.

### **Устройство для мониторинга FVIII**

ВААНДЕР Л. ВАН ХЕЕРДЕ, К.М.Н., КОМПАНИЯ ENZYRE, НЕЙМЕГЕН, НИДЕРЛАНДЫ

Компания Enzyre разрабатывает технологию диагностики для использования на месте оказания помощи, уделяя особое внимание потенциальному применению для лечения или предотвращения жизнеугрожающих кровотечений в нескольких областях: гемофилия и другие коагулопатии, реанимация, неотложные травмы и лечение кровотечений, вызванных лекарствами. Доктор Ваандер ван Хеерде пояснил, что их задача - расширить возможности тестирования свёртываемости крови и оказания сопутствующей неотложной помощи во всём мире, особенно в развивающихся странах и отдалённых регионах. Приблизив лабораторию к пациенту для получения более качественной и подробной информации, они обеспечат неотложную терапию и персонализацию лечения. Устройство также позволит людям с гемофилией самостоятельно проверять уровень свёртываемости крови на дому или в другом месте вне больничных условий, отслеживать состояние свёртываемости крови в режиме реального времени и, возможно, соответствующим образом оптимизировать лечение.

Компания Enzyre разработала EnzyPad и EnzyCard для параллельного измерения нескольких важных параметров свёртывания крови, включая FVIII, FIX и выработку тромбина. Система состоит из датчика крови, который использует хемилюминесцентную детекцию для измерения уровней активности FVIII и FIX в небольшом образце крови (10 мкл); многоцветного процессора EnzyPad, который взаимодействует с мобильным телефоном для немедленной передачи данных лечащему врачу; и одноразового картриджа EnzyCard для тестирования реагентов.

### **ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДОСТУПА К НЕДОРОГИМ ЛЕЧЕБНЫМ ПРЕПАРАТАМ И ГУМАНИТАРНОЙ ПОМОЩИ**

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ: ДОКТОР АМПАЙВАН ЧУАНСУМРИТ, УНИВЕРСИТЕТ МАХИДОЛ; БОЛЬНИЦА РАМАТИБОДИ, БАНГКОК, ТАИЛАНД

---

Доктор Ампайван Чуансумрит открыл заседание опросом аудитории о том, является ли национальный тендер наилучшим способом закупки препаратов; 61% ответили "да", 39% - "нет". При повторном опросе в конце заседания 76% ответили "да", а 24% - "нет".

### **Влияние инноваций на доступ к терапии гемофилии**

ПАТРИК РОБЕРТ, К.Н., БЮРО МАРКЕТИНГОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ОРАНЖ, КОННЕКТИКУТ, США

Г-н Патрик Роберт представил обзор эволюции рынка препаратов для лечения гемофилии и влияния инноваций на их доступность с 1992 года по сегодняшний день. С 1992 по 2018 год мировые продажи FVIII, полученного из плазмы, выросли с 1,9 млрд до 4,4 млрд МЕ. Внедрение рекомбинантных препаратов в 1990-х годах увеличило глобальное предложение FVIII и FIX до объёмов, намного больших, чем можно было получить из плазмы, и это способствовало расширению доступа к терапии для многих пациентов во всем мире. Данные за период с 1992 по 2018 год показывают рост использования рекомбинантного FVIII во всём мире, особенно в странах с высоким уровнем дохода; в то же время по мере роста использования рекомбинантных препаратов препараты, получаемые из плазмы, становились более доступными для менее развитых стран. Данные также показывают влияние препаратов гуманитарной помощи от ВФГ и других организаций, которые повысили уровень использования фактора в Азиатско-Тихоокеанском регионе и других регионах со странами более низкого уровня дохода.

С момента утверждения первых рекомбинантных препаратов FVIII в 1992 году мировой рынок стал на 200% больше, чем он был бы при использовании только препаратов, полученных из плазмы. В последние годы доступность широкого спектра новых рекомбинантных препаратов и препаратов фактора с удлинённым периодом полувыведения в странах с высоким уровнем дохода снизила цены на рекомбинантные препараты со стандартным периодом полувыведения и препараты из плазмы, и повысила доступность терапии, особенно в малообеспеченных странах с низким уровнем дохода. Без наличия рекомбинантного FVIII индустрия производства плазмы не смогла бы удовлетворить глобальный спрос на препараты FVIII. Аналогичные тенденции прослеживаются и в отношении мирового спроса на FIX. С момента появления рекомбинантного FIX в 1997 году мировой рынок увеличился более чем на 100% по сравнению с тем, каким он был бы при использовании только препаратов, полученных из плазмы.

Увеличение объёмов производства за счёт роста производства стандартных рекомбинантных препаратов наряду с внедрением новых препаратов позволило расширить международный рынок путём перемещения препаратов, получаемых из плазмы крови, из стран с высоким уровнем дохода в страны с низким уровнем дохода. Инновации в процессе производства рекомбинантных факторов снизили затраты на их производство. Технологические инновации обеспечили более высокий выход продукции в системах производства клеток, резервуары большего размера для ростовой среды и другие эффекты экономии масштаба, внедрение новых последовательностей фактора VIII, которые легко производить (например, одноцепочечные), и препараты УПП, требующие меньшего количества единиц для профилактического лечения, чем препараты СПП. Новые рекомбинантные препараты УПП, представленные в последние годы, еще больше увеличили предложение факторов свёртывания. Кроме того, новое поколение рекомбинантных нефакторных заместительных препаратов и моноклональных антител менее дорого в производстве, чем обычные рекомбинантные препараты FVIII и FIX, что, как ожидается, увеличит объём доступных препаратов во всём мире.

Генная терапия, вводимая в виде одной инфузии и обеспечивающая длительное, возможно, пожизненное излечение, способна радикально изменить терапию гемофилии и вызвать смену парадигмы её лечения. Как сообщается, некоторые препараты генной терапии снижают

---

использование фактора более чем на 96%. Генная терапия может быть особенно показана пациентам, имеющим ограниченный доступ к медицинским услугам. Однако, прежде чем стать стандартом лечения, этой терапии предстоит преодолеть множество препятствий. К ним относятся высокая стоимость, малые производственные мощности, предрасполагающие антитела к векторам генной терапии, несоответствие пациентов с ингибиторами требованиям и падение уровня активности фактора.

## **Гуманитарная помощь ВФГ**

ДОКТОР АСАД ХАФФАР, ДИРЕКТОР ПО МЕДИЦИНСКОЙ И ГУМАНИТАРНОЙ ПОМОЩИ, ВСЕМИРНАЯ ФЕДЕРАЦИЯ ГЕМОФИЛИИ

По словам доктора Асада Хаффара, несмотря на колоссальные улучшения в области лечения гемофилии в развитых странах, реальность в развивающемся мире не претерпела значительных изменений: 70-75% людей с гемофилией в развивающихся странах остаются недиагностированными, а большинство тех, кому поставлен диагноз, по-прежнему не имеют доступа к лечению или этот доступ очень ограничен. В 2015 году ВФГ инициировала расширение своей Программы гуманитарной помощи с целью увеличения пожертвований ВФГ препаратов для лечения гемофилии для удовлетворения растущих потребностей в развивающихся странах, а также расширения сферы действия программы за пределы разовых пожертвований, распределяемых для терапии острых кровотечений, чрезвычайных ситуаций и операций по спасению конечностей или жизни. Основные задачи программы заключались в том, чтобы сделать пожертвования более предсказуемыми с точки зрения количества, сроков и сроков хранения; увеличить объём гуманитарных пожертвований и охватить ещё 60-65 стран; продемонстрировать органам здравоохранения ценность лечения гемофилии концентратами факторов свёртывания; использовать программу для мотивации правительств к увеличению инвестиций в лечение гемофилии; и заключить устойчивые соглашения со странами-получателями.

В течение 3-летнего периода расширения ВФГ существенно увеличила объём пожертвований гуманитарной помощи, что позволило специалистам здравоохранения в полной мере лечить пациентов с коагулопатиями в соответствии с международными стандартами и рекомендациями ВФГ по лечению. Помимо острых эпизодов кровотечений и опасных для жизни операций, медицинские работники теперь смогут проводить коррекционные операции и процедуры; обеспечивать профилактическое лечение, включая низкодозовую профилактику для детей до 4 лет; и проводить индукцию иммунной толерантности для пациентов с ингибиторами. Охват программы увеличился в геометрической прогрессии: с 3 767 человек с гемофилией, получавших препараты в экстренных жизнеугрожающих ситуациях в 2015 году до 18 458 пациентов в 2018 году, получающих препараты в связи с острыми кровотечениями, операциями и профилактикой.

Увеличение пожертвований и рост доступности препаратов в развивающихся странах привело к расширению выявления и диагностики, а также к повышению уровня медицинской подготовки в области оптимальной терапии эпизодов кровотечения, профилактики, коррекционных операций и других инвазивных процедур (например, синовэктомии, обрезания), а также диагностики и лечения ингибиторов. Это также позволило наладить межрегиональное сотрудничество в области диагностики и лечения: такие случаи, как экстренная передача препаратов из Бразавиля в Киншасу для ребёнка с внутримозговым кровоизлиянием и организация поездки пациента из Йемена в Индию для получения специализированной помощи при внутрибрюшинном кровоизлиянии. Информационно-просветительские и обучающие инициативы в Нигерии, Мьянме, Армении, Сенегале и Гамбии продемонстрировали положительные результаты внедрения терапевтических препаратов и обучения медицинских работников в странах с низкими ресурсами. За все время существования ВФГ гуманитарную помощь получили 106 стран. Доктор Хаффар поблагодарил

---

спонсоров Программы гуманитарной помощи ВФГ, благодаря которым все эти достижения стали возможными.

### **Новости о программе ГАП (GAP)**

АЛЕН БАУМАНН, ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР, ВСЕМИРНАЯ ФЕДЕРАЦИЯ ГЕМОФИЛИИ

Г-н Алэн Бауманн представил обзор и обновлённую информацию о программе ВФГ "Глобальный альянс за прогресс" (ГАП (GAP)), запущенной 16 лет назад с целью развития партнёрских отношений и помощи в разработке устойчивых национальных программ медицинской помощи в развивающихся странах, а также устранения пробелов в лечении и уходе, между предполагаемым и установленным количеством людей с коагулопатиями, количеством людей, родившихся с гемофилией и достигших зрелого возраста, а также между потребностью и доступностью лечебных препаратов.

На сегодняшний день в программе ГАП участвуют 33 страны, из них 15 стран активно сотрудничают в 2018 году, а с тремя странами в этом году подписаны меморандумы о взаимопонимании. Организации пациентов, поставщики медицинских услуг и правительства сотрудничают во имя достижения главных целей. ВФГ сотрудничает с каждой страной в течение 5 лет, помогая поставить чёткие задачи и предоставляя все средства для их выполнения. Воздействие измеряется различными способами: выявление и диагностика пациентов, государственная поддержка в оказании медицинской помощи, доступ и наличие терапевтических препаратов, обучение многопрофильных медицинских команд и наращивание потенциала пациентских организаций. В 2018 году страны-участницы программы ГАП выявили и диагностировали 866 новых пациентов с гемофилией, 278 новых пациентов с болезнью фон Виллебранда и 402 новых пациентов с редкими коагулопатиями. Кроме того, в образовательных и обучающих семинарах приняли участие около 800 членов команд специалистов в области гемофилии и представителей регулирующих органов, а также аналогичное количество пациентов и защитников прав пациентов. Было закуплено около 500 миллионов МЕ препарата.

В течение первого десятилетия (2003-2012 гг.) программа ГАП достигла своей цели - за 10 лет выявить и/или диагностировать дополнительно 50 000 человек с гемофилией. Задача второго десятилетия - выявить еще 50 000 человек с наследственными коагулопатиями к 2022 году, включая 25 000 новых случаев в наименее развитых странах мира. Наряду с этим ВФГ сотрудничает с Министерствами здравоохранения каждой из стран ГАП, создавая национальную программу медицинской помощи, ЦЛГ или сеть ЦЛГ и национальный регистр пациентов; а также работая над увеличением бюджета и закупок концентратов факторов свёртывания и других терапевтических препаратов для лечения гемофилии и других наследственных коагулопатий.

В целом за годы реализации программы удалось добиться совокупного увеличения предложения препаратов в странах ГАП на 6,185 млрд МЕ. Программа ГАП также расширила доступ к терапии, что нашло отражение в значительном увеличении использования факторов, измеряемом в МЕ на душу населения. Тем не менее, существенные пробелы ещё остаются. В январе 2020 года ВФГ запустит новую программу ГАП Next Generation Program (Программа следующего поколения), которая объединит инициативы ГАП с расширенной программой гуманитарной помощи ВФГ и Всемирным регистром коагулопатий ВФГ (ВРК (WBDR)). Г-н Бауманн поблагодарил партнёров ВФГ по программе ГАП за их жизненно важную поддержку: партнёра-инициатора – компанию Takeda, партнёра-лидера – компанию CSL Behring и партнёров по сотрудничеству – компании Bayer, Biotest, Kedrion, Pfizer, Sanofi Genzyme и Sobi.

---

## Тендеры и стратегии закупок для обеспечения доступа к лечению

БРАЙАН О'МАХОНИ, ИРЛАНДСКОЕ ОБЩЕСТВО ГЕМОФИЛИИ, ДУБЛИН, ИРЛАНДИЯ

Г-н Брайан О'Махони представил обзор различий по доступности и стоимости лечения в различных странах мира. Доступность зависит от протоколов лечения, организации медицинской помощи, экономики и эффективной адвокации. Стоимость зависит от таких факторов, как рыночные цены, национальная экономика страны, бюджет здравоохранения и система закупок, а также референтное ценообразование. Другие факторы включают конкуренцию, количество зарегистрированных и лицензированных препаратов, а также дополнительные расходы, такие как оплата услуг дистрибьюторов, плата за транспортную обработку и налоги.

Стратегии улучшения доступа к лечению включают внедрение открытой, справедливой и прозрачной системы закупок с привлечением к процессу клиницистов в области лечения гемофилии и представителей пациентов; устранение ненужных затрат или этапов (например, наценки дистрибьюторов, плата за транспортную обработку); выявление перекосов в налогообложении препаратов, когда налог на добавленную стоимость (НДС) применяется к рекомбинантным препаратам, но не к препаратам, полученным из плазмы; и использование экономии масштаба (например, многолетние обязательства и крупные закупки для всей страны). В Ирландии с 2002 по 2018 год проведение тендеров позволило избежать затрат в 175 млн. евро по сравнению с предыдущей системой закупок, что в реальном выражении соответствует 275 млн. евро экономии затрат, включая 22,74 млн. евро затрат, предотвращённых в виде платы за транспортную обработку и налогов. Важно отметить, что бюджет не был сокращён; сэкономленные в теории средства были использованы для увеличения предложения и повышения качества закупаемых препаратов, а часть сэкономленных средств была реинвестирована в учреждения комплексного лечения и инфраструктуру. В 2002 году использование фактора в Ирландии составляло 3,7 МЕ FVIII СПП на душу населения; в 2018 году использование составляло 10,7 МЕ FVIII УПП на душу населения. Ирландия - первая страна, переведшая всех пациентов на использование препаратов УПП.

С 1994 по 2014 год рекомбинантные концентраты факторов были значительно дороже концентратов факторов, полученных из плазмы. Однако доступность препаратов УПП привела к ценовой конкуренции между рекомбинантными препаратами СПП и снижению стоимости за единицу рекомбинантного препарата СПП во многих странах. Аналогичным образом, агрессивный маркетинг препаратов УПП привёл к усилению конкуренции между различными концентратами FVIII и FIX УПП. Снижение стоимости рекомбинантных препаратов также оказало давление на цены за концентраты, получаемые из плазмы. Это создало возможность для стран с формирующимся рынком и развивающихся стран закупать препараты по более низкой цене за единицу и увеличить поставки факторов при том же бюджете. Самая низкая зарегистрированная цена составляет 0,06 евро за МЕ полученного из плазмы FVIII и 0,12 евро за МЕ рекомбинантного FVIII. Использование преимуществ этих рыночных условий требует эффективной национальной системы тендеров или закупок.

## ИНФОРМИРОВАНИЕ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ В ЭПОХУ СОЦИАЛЬНЫХ СЕТЕЙ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ: ДОКТОР МАЙКЛ МАКРИС, УНИВЕРСИТЕТ ШЕФФИЛДА; ШЕФФИЛДСКИЙ ЦЕНТР ГЕМОФИЛИИ И ТРОМБОЗА, ШЕФФИЛД, СОЕДИНЁННОЕ КОРОЛЕВСТВО

### Смысл, бессмыслица и наука

ДОКТОР ДЖО ШВАРЦ, ОТДЕЛЕНИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВА МАКГИЛЛА, МОНРЕАЛЬ, КАНАДА

Доктор Джо Шварц отметил, что, хотя информирование о нежелательных явлениях в эпоху социальных сетей является актуальным вопросом, это не новая проблема. В сообществе гемофилии

---

хорошо известно, что Алексей Николаевич (1904-1918 гг.), последний наследник престола Российской империи, родился с тяжёлой формой гемофилии. По некоторым данным, "целитель" Григорий Распутин, возможно, приобрёл влияние при царском дворе благодаря своей очевидной способности лечить кровотечения, особенно когда у Алексея случались жизнеугрожающие геморрагии. Говорят, что Распутин прекратил использование ацетилсалициловой кислоты (аспирина). Аспирин, появившийся в 1899 году, использовался для лечения повышения температуры, боли и воспалений, но он мог усугублять гемартроз Алексея из-за своего неизвестного тогда влияния на свёртываемость крови; свойство аспирина разжижать кровь было открыто только в 1950 году.

В настоящее время аналогичные проблемы возникают с новыми видами лекарств. Общественность быстро узнаёт о плохих новостях из социальных сетей, по радио, телевидению и в Интернете. Например, в 2018 году в социальных сетях сообщества гемофилии активно обсуждались случаи смерти пациентов, получавших лечение эмицизумабом. Производитель проинформировал организации пациентов об этих смертях в марте 2018 года, заявив, что они не связаны с препаратом, но не предоставив никаких подробностей о причинах летальных исходов. Беспокойство не утихло. Позднее в ходе расследования были получены научные доказательства того, что некоторые из случаев летального исхода не связаны с эмицизумабом. Корреляция - это не то же самое, что причинно-следственная связь, отметил доктор Шварц. Наплыв информации в научном мире как из сомнительных, так и из законных источников часто затрудняет своевременное информирование. Всё более важными становятся чёткие и своевременные сообщения о нежелательных явлениях и точная информация.

## **НОВЫЕ И ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ**

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ: ДОКТОР РАДОСЛАВ КАЧМАРЕК, ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОМИТЕТА ВФГ ПО БЕЗОПАСНОСТИ, ПОСТАВКАМ И ДОСТУПУ К ПРЕПАРАТАМ КОАГУЛЯЦИИ

### **Разработка ингибиторов ЦОГ-2 для лечения пациентов с гемофилией**

ДОКТОР СТЭЙСИ Э. КРОТО, ММС, ГАРВАРДСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ШКОЛА, БОСТОНСКАЯ ДЕТСКАЯ БОЛЬНИЦА, БОСТОН, ШТАТ МАССАЧУСЕТС, США

Доктор Стейси Крото представила обзор разработки ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), их профиля безопасности в общей популяции и популяции больных гемофилией, а также их использования для лечения острой и хронической боли у пациентов с гемофилией. Ингибиторы ЦОГ-2 (например, эторикоксиб, целекоксиб, мелоксикам, нимесулид и другие) - это подкласс нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые специфически блокируют ферменты ЦОГ-2. Они используются для лечения заболеваний, которые вызывают воспаление, слабую или умеренную боль и повышение температуры. Стратегия купирования боли у людей с гемофилией, осложнённой гемартрозом и гемофилической артропатией, обычно основана на том, чтобы начать с основных обезболивающих препаратов, а затем, если они не эффективны, перейти к усиленным препаратам: парацетамол/ацетаминофен; ингибиторы ЦОГ-2; парацетамол/ацетаминофен плюс кодеин; парацетамол/ацетаминофен плюс трамадол; затем морфин. Эти препараты являются основными фармакологическими опциями при гемофилической артропатии. Однако утвёрждённого плана купирования боли при гемофилии не существует.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2, появившиеся в 1999 году, успешно применялись в терапии воспалительных заболеваний, таких как остеоартрит и ревматоидный артрит, однако возникли опасения по поводу их неблагоприятного воздействия на сердечно-сосудистую систему. Исследования 2004 и 2005 годов показали, что применение некоторых селективных ингибиторов ЦОГ-2 связано со значительным увеличением сердечно-сосудистых заболеваний при длительном использовании, что в некоторых случаях привело к отзыву с рынка в некоторых странах или с мирового рынка (например, рофекоксиб и Vioxx), или к требованиям от регулирующих органов к



---

производителям внести изменения в маркировку, чтобы включить предупреждения о потенциальном риске ишемического инсульта, сердечно-сосудистых заболеваний и других нежелательных явлений. Исследование эффективности и безопасности применения препарата эторикокиб (Agsoxia) для терапии гемофилической артропатии, проведенное в 2006 году на 102 пациентах в 8 центрах в США и 7 международных центрах, показало, что препарат переносится относительно хорошо. Однако нежелательные явления (респираторная инфекция, головная боль, тошнота, рвота, кашель) имели место у 51% пациентов в 6-недельном базовом исследовании и у 63,5% пациентов в 6-месячном расширенном исследовании; у 2-5% пациентов наблюдались серьёзные нежелательные явления (геморрой, геморрагическая язва двенадцатиперстной кишки/желудка, эрозивный гастрит, а также субдуральная гематома, кровоизлияние и гипотензия). Эторикокиб был отозван в США и некоторых других странах, но в настоящее время одобрен и продаётся во многих странах мира. В 2017 году FDA предоставило препарату рофекокиб статус орфанного препарата в качестве обезболивающего средства при гемофилической артропатии.

По сравнению с ингибиторами ЦОГ-2 традиционные НПВП несут в себе более высокий риск кровотечений, особенно кровотечений в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); этот риск зависит от дозы и продолжительности лечения. Как традиционные НПВП, так и ингибиторы ЦОГ-2 несут в себе риск тромботических осложнений и почечных кровотечений, который также зависит от дозы и продолжительности лечения. По сравнению с традиционными НПВП ингибиторы ЦОГ-2 связаны с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и связанной с ними смертностью. Перекрёстное исследование 2018 года в США показало, что, несмотря на общие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, у пожилых мужчин с гемофилией было меньше заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений - 10% по сравнению с 17% мужчин аналогичного возраста в общей популяции.

Ингибиторы ЦОГ-2 считаются подходящим вариантом лечения гемофилической артропатии. Доктор Крото представил сводное изложение рекомендаций по применению ингибиторов ЦОГ-2 у людей с гемофилией:

- Учитывая баланс пользы от купирования боли и повышенного риска нежелательных явлений, ингибиторы ЦОГ-2 в минимально возможной дозе и в течение минимальной продолжительности терапии являются наиболее разумными вариантами купирования артральной боли.
- Перед началом приема ингибиторов ЦОГ-2 рекомендуется провести скрининг и избавиться от бактерий *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).
- После начала приёма ингибиторов ЦОГ-2 необходимо регулярно контролировать артериальное давление и функцию почек.

Использование ингибиторов ЦОГ-2 в качестве обезболивающих препаратов при гемофилической артропатии расширяет возможности терапии, которые в противном случае были бы ограничены ацетаминофеном и опиоидами, и обеспечивает важные преимущества, включая более эффективное обезболивание и снижение риска кровотечения из ЖКТ. Однако важно оценивать и контролировать существующие состояния (например, кровотечение в ЖКТ, сердечно-сосудистые или почечные заболевания).

### **Антитела против ИПТФ ВАУ 1093884**

ДОКТОР ФРАНЧЕСКА ФЕРРАНТЕ, КОМПАНИЯ БАЙЕР

Доктор Франческа Ферранте рассказала об усилиях компании Bayer по разработке препарата ВАУ 1093884 - антител против ИПТФ - для лечения гемофилии А, и о досрочном прекращении 2 фазы исследования из-за тромбоза. Фаза 1 исследования продемонстрировала восстановление выработки

---

тромбина без каких-либо проблем с безопасностью. Неклинические данные и токсикологические исследования препарата ВАУ 1093884 свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности благодаря его высокой специфичности к ИПТФ и отсутствию внецелевых эффектов. Многочисленные доклинические и клинические исследования показали аддитивный, несинергичный эффект при использовании ВАУ 1093884 в комбинации с шунтирующими препаратами или факторами замещения. Во всех когортах было зарегистрировано увеличение D-димера, как и ожидалось в соответствии с механизмом действия препарата. Не наблюдалось тенденции к снижению уровня фибриногена, снижения уровня тромбоцитов и клинически значимых изменений антитромбина III, протеина С и фактора V.

В течение 2 фазы исследования ВАУ 1093884 у 3 пациентов развился тромбоз в центральной нервной системе. Первый случай произошёл у пациента с лёгкой формой гемофилии А с обнаруженными после операции ингибиторами, он получил 2 дозы ВАУ 1093884 с интервалом в одну неделю. Через несколько дней он был госпитализирован с головокружением, ухудшением зрения и головной болью; компьютерная томография выявила тромбоз венозного синуса, который был успешно пролечен антикоагулянтами. Поскольку пациент не получал концентраты факторов, венозный тромбоз был связан с препаратом исследования. Второй случай произошёл у пациента с тяжелой формой гемофилии А, ранее получавшего эпизодическое лечение. На 28 неделе лечения препаратом ВАУ1093884 (средняя доза 225 мг) у него произошло одно спонтанное кровотечение. Однако впоследствии он был госпитализирован с головокружением и частичной потерей зрения. Компьютерная томография выявила ишемический инсульт; пациент прошёл курс лечения и был выписан через 1 неделю. Третий случай тромбоза произошёл у пациента с тяжелой формой гемофилии А, ранее получавшего эпизодическое лечение. На 9 неделе лечения препаратом ВАУ1093884 (высокая доза 400 мг) у пациента не было спонтанных кровотечений. Однако через неделю он был госпитализирован с частичной потерей зрения на правый глаз. Компьютерная томография выявила тромбоз ветви артерии сетчатки. Компания Bayer приостановила приём препарата всеми пациентами и после оценки данных о безопасности по всем пациентам приняла решение о досрочном прекращении исследования.

Прогнозирование безопасности без референтных точек является серьёзной проблемой при разработке новых препаратов. Доктор Ферранте отметила, что лабораторных отклонений не наблюдалось; не было ни гемолиза, ни расхода тромбоцитов, а уровень фибриногена находился в пределах безопасного диапазона. Исследование не выявило корреляции между дозой и ингибированием ИПТФ, а также между ингибированием ИПТФ и эффективностью. Все 3 случая тромбоза произошли в центральной нервной системе, при этом не были задействованы факторы замещения или шунтирующие препараты; таким образом, эти случаи, по-видимому, связаны с исследуемым препаратом. Необходимо дальнейшее исследование влияния ингибирования ИПТФ.

### **Промежуточные результаты фазы 2b испытаний препарата этранакоген дезапарвовек (АМТ-061:AAV5-падуанский вариант hFIX), усовершенствованного вектора для переноса генов у взрослых с тяжёлой или умеренно тяжёлой гемофилией В**

ЭЙЛИН СОЙЕР, К.М.Н., ВИЦЕ-ПРЕЗИДЕНТ И РУКОВОДИТЕЛЬ ОТДЕЛА ПО МЕДИЦИНСКИМ ВОПРОСАМ, КОМПАНИЯ UNIQURE

Препарат этранакоген дезапарвовек (АМТ-061) компании UniQure - это исследовательская генная терапия, состоящая из вектора AAV5, содержащего оптимизированный по кодонам ген Падуанского варианта человеческого фактора IX с промотором, специфичным для печени. Доктор Эйлин Сойер рассказала о промежуточных результатах исследования фазы 2b.

Фаза 2b исследования подтверждения дозы у 3 пациентов на 36 неделе после лечения препаратом этранакоген дезапарвовек показала среднюю активность FIX 45%, снижение количества

---

кровотечений и замещение FIX, без эпизодов спонтанных кровотечений. После приема препарата не было клинически значимых повышений АЛТ выше верхней границы нормы. У одного пациента наблюдалось три единичных повышения АСТ выше верхней границы нормы, которые быстро прошли без лечения или влияния на активность FIX. Ни одному из пациентов не потребовалась иммуносупрессия, не наблюдалось снижения активности FIX и развития ингибитора FIX; у 1 пациента возникли 2 нежелательных явления, возможно, связанные с препаратом этранакоген дезапаровек, которые прошли без вмешательства. Все 3 пациента прекратили профилактику.

В фазе 2b исследования с повышением дозы у 10 пациентов с тяжелой или умеренно тяжелой гемофилией было устойчивое дозозависимое повышение активности FIX. В целом этранакоген дезапаровек безопасен и хорошо переносится, экспрессия FIX стабильна в течение 3-3,5 лет наблюдения, не было никаких поздних чрезвычайных событий, связанных с безопасностью. Наблюдение за пациентами продолжается в течение не менее 5 лет.

### **Обновлённая информация по безопасности и эффективности rFVIIIc в педиатрии на основе последнего клинического опыта**

ДОКТОР СТЕФАН ЛЕТАГЕН, К.М.Н., КОМПАНИЯ SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM (SOBI), СТОКГОЛЬМ, ШВЕЦИЯ

Доктор Стефан Летаген представил обновлённую информацию о применении rFVIIIc у педиатрических пациентов, включая более 5 лет реальных клинических данных. У педиатрических пациентов, получающих индивидуальную профилактику rFVIIIc в течение 1-4 лет, была зарегистрирована низкая средняя годовая частота кровотечений (медианное значение ГЧК  $\leq 2,0$ ; медианное значение ГЧК в суставы - 0,0; медианное значение годовой частоты спонтанных кровотечений - 0,0). Улучшение состояния суставов по результатам клинической оценки наблюдалось у всех 42 педиатрических пациентов, получавших длительную профилактику rFVIIIc в течение периода до 3 лет. Препарат rFVIIIc оценивался для периоперационного ведения педиатрических пациентов. Было проведено 2 крупные операции и 26 небольших операций; гемостатический ответ на терапию был оценен как "отличный" или "хороший". Клинические исследования показали, что rFVIIIc в целом хорошо переносится педиатрическими пациентами; во время клинических исследований у ранее леченных пациентов (РЛП) не было случаев появления ингибиторов, а нежелательные явления соответствовали тем, которые ожидаются в популяции больных гемофилией. Профиль безопасности rFVIIIc подтверждается более чем 5-летним реальным постмаркетинговым опытом использования.

При внедрении новых методов лечения необходимо учитывать незрелость системы свёртывания крови у детей младшего возраста. Существует большой опыт применения rFVIIIc у ранее леченных педиатрических пациентов, включая данные клинических исследований по безопасности и эффективности 71 педиатрического РЛП (медианный возраст 5 лет) со средним сроком лечения 3,5 года и постмаркетинговым использованием ( $>5$  лет). Для индукции иммунной толерантности (ИИТ) новые клинические данные по 89 ранее не леченных пациентов (медианный возраст 0,6 лет) свидетельствуют о более низком риске появления высоких титров ингибиторов и быстрой толеризации при ИИТ. Продолжаются клинические исследования для дальнейшего выяснения роли rFVIIIc в иммуномодуляции. В настоящее время эффективность и безопасность rFVIIIc у педиатрических пациентов с гемофилией А хорошо доказана.

### **Промежуточный анализ показателей эффективности, безопасности и эпизодов спонтанного кровотечения во 2 фазе открытого расширенного исследования фитусирана у лиц с гемофилией А или В, с ингибиторами или без ингибиторов**

ДОКТОР БАЙСОНГ МЕЙ, К.М.Н., КОМПАНИЯ САНОФИ ГЕНЗАЙМ, КЕМБРИДЖ, МАССАЧУСЕТС

---

Доктор Байсонг Мей представил обновлённую информацию о фитусиране, препарате, снижающем уровень антитромбина (АТ) с целью восстановления баланса гемостаза и стимулирования выработки достаточного количества тромбина для предотвращения кровотечений у людей с гемофилией А или В, с ингибиторами или без ингибиторов. Разработка фитусирана была основана на наблюдении более лёгкого фенотипа кровотечения у людей с гемофилией, унаследовавших сопутствующие тромбофилические маркёры, такие как дефицит АТ; эта гипотеза была подтверждена доклиническими данными и клиническими исследованиями. В препарате фитусиран используется технология РНК-интерференции (РНК-и (RNAi)) для воздействия на АТ в печени; химически синтезированный олигонуклеотид блокирует трансляцию мРНК АТ через естественный путь РНК-и. Конъюгация с лигандом N-ацетилгалактозамина (GalNAc) обеспечивает эффективную доставку в гепатоциты, место экспрессии АТ, через рецептор асиалогликопротеина (ASGP). Препарат вводится подкожно и позволяет проводить профилактику один раз в месяц у взрослых и подростков с гемофилией А или В, с ингибиторами или без ингибиторов.

Фитусиран имеет потенциал для профилактической терапии людей с гемофилией А или В, с ингибиторами или без ингибиторов. Ранее представленные данные промежуточного анализа 1 и 2 фазы открытого расширенного (OP(OLE)) исследования фитусирана показали дозозависимое снижение АТ, повышение ТГ и снижение частоты кровотечений у пациентов, получавших фитусиран. Во 2 и 3 фазе исследования тяжёлые нежелательные явления возникли у 12 из 34 пациентов, включенных в исследование. Четыре из зарегистрированных ТНЯ были признаны связанными с препаратом исследования: тромбоз предсердий у пациента с гемофилией В и ингибиторами; судороги у пациента с судорожными расстройствами в анамнезе (КТ и МРТ - отрицательные на кровотечение и тромбоз); бессимптомное повышение АЛТ и АСТ у пациента с хронической инфекцией вирусом гепатита С, что привело к прекращению лечения; и тромбоз церебрального венозного синуса, что привело к смерти пациента. Доктор Мей подчеркнул важность обучения, с тем, чтобы пациенты понимали протоколы лечения и следовали им; важность тщательного мониторинга лечения кровотечений и нежелательных явлений; а также важность рекомендаций по использованию факторов и шунтирующих препаратов для лечения спонтанных или травматических кровотечений во время профилактики фитусираном.

Длительное воздействие фитусирана во 2 фазе открытого расширенного исследования показало профиль безопасности, который поддерживает продолжение оценки в 3 фазе исследований. Ежемесячный прием фитусирана продемонстрировал стойкий терапевтический эффект, включая устойчивое снижение АТ, повышение ТГ, низкий общий уровень ГЧК (медиана 0,97) и годовой частоты спонтанных кровотечений (медиана 0,39). Большинство кровотечений во всех группах пациентов были суставными и лёгкой степени тяжести, в то время как спонтанные и травматические кровотечения чаще возникали у пациентов с ингибиторами. Безопасность и эффективность фитусирана оценивается в рамках продолжающейся 3 фазы глобальной программы ATLAS.

### **Коррекция коагулопатий путём имплантации *ex vivo* генно-модифицированных аллогенных человеческих клеток, защищенных биоматериалами**

ДОКТОР ДЕЙЯ КОРЗО, SIGILON THERAPEUTICS

Доктор Дейя Корзо представила новый инкапсулированный клеточный препарат для лечения гемофилии А от компании Sigilon Therapeutics под названием SIG-001. Исследуемый препарат разрабатывается с использованием технологии Shielded Living Therapeutics от компании Sigilon, которая объединяет инновационную клеточную платформу с инновационной платформой биоматериала. SIG-100 состоит из человеческой клетки, генетически модифицированной с помощью невирусного вектора и оптимизированной кодирующей последовательности для FVIII с удаленным В-доменом, и инкапсулированной в альгинатные сферы. Сферы диаметром 1,5 мм

---

созданы с использованием запатентованной смеси модифицированных малыми молекулами и немодифицированных альгинатов.

Основная задача клеточной терапии - обеспечить доставку контролируемых доз терапевтических белков без необходимости иммуносупрессии и без рисков, связанных с генной терапией. Доклинические данные SIG-100 демонстрируют безопасность и эффективность использования на животных моделях. Результаты включают дозозависимую продукцию hFVIII, нормализацию кровотечения и статистически значимое сокращение времени кровотечения у мышей с гемофилией А по сравнению с мышами дикого типа. Исследования также показывают устойчивую экспрессию hFVIII у мышей NSG в течение более 6 месяцев; а также корреляцию между оптимизацией *in vitro* и уровнями активности hFVIII *in vivo*, с устойчивой долгосрочной экспрессией на этих уровнях *in vivo*.

SIG-001 получил от FDA статус орфанного препарата. Первое клиническое испытание на людях запланировано на 2020 год. SIG-001 будет вводиться внутривенно с помощью короткой лапароскопии; при необходимости сферы можно будет вводить повторно. Потенциально препарат может устранить необходимость в регулярных инъекциях факторов и нефакторных препаратов; обеспечить постоянный уровень факторов без пиковых и пороговых значений, наблюдаемых при терапии факторами и нефакторными препаратами. Можно расширить его применение среди педиатрических пациентов, улучшить долгосрочные результаты; он также может сочетаться с факторной и генной терапией.

### **Редактирование генома *in vivo* для лечения гемофилии**

МАЙК СЕРТО, К.М.Н., BLUEBIRDBIO, КЕМБРИДЖ, МАССАЧУСЕТС, США

Доктор Майк Серто представил платформу редактирования генов megaTAL компании bluebirdbio и её новое трёхлетнее партнёрство с компанией Novo Nordisk по разработке *in vivo* генной терапии гемофилии А. В исследовании будет использоваться технология megaTAL компании bluebirdbio, предназначенная для подавления, редактирования или вставки генетических компонентов. Платформа позволяет проводить геномную инженерию и генерировать чрезвычайно активные, высокоспецифичные и компактные нуклеазы megaTAL, совместимые с вирусными и невирусными методами доставки в клетки. Исследования будут сфокусированы на коррекции гена FVIII и AAV-опосредованном встраивании трансгена FVIII в геном FVIII. Задача - обеспечить пожизненное излечение, доступное детям и подросткам, с возможностью титрования для достижения желаемого уровня активности FVIII.

МегаТАЛ - это одноцепочечный фермент слияния, объединяющий естественные процессы расщепления ДНК хоуминг-эндонуклеазами и ДНК-связывающую область эффекторов, подобных активатору транскрипции (ПАТ (TAL)); белки легко конструируются для распознавания конкретных последовательностей ДНК. Каждый megaTAL является полностью ортогональным реагентом, а распознавание и расщепление мишени осуществляется одним мономерным компонентом. Его небольшой размер совместим с модальностями доставки *ex* и *in vivo*, включая ААВ (AAV). Стратегия заключается в использовании липидных наночастиц (ЛНЧ (LNP) с инкапсулированной в ЛНЧ матричной РНК (мРНК) megaTAL. Вектор ААВ будет служить донорским шаблоном для введения трансгена megaTAL FVIII. Научные соображения включают целевой сайт, уровень экспрессии в расчёте на клетку, оптимизацию состава наночастиц, оптимизацию мРНК, переносимость, производство и изготовление. У мышей персистенция мРНК megaTAL быстро снижается и становится необнаружимой примерно через 4 дня после введения дозы. Тем не менее редактирование является долговечным и дает целевые проценты печеночной инсерции-делеции

---

(ИНДЕЛ (INDEL)) в течение 6 месяцев после дозирования. Повторное дозирование может быть проведено и, по-видимому, является титруемым.

### **Трёхлетние результаты по эффективности и безопасности 1/2 фазы клинического исследования генной терапии AAV5-HFVIII-SQ (валоктокоген роксапаровек) при тяжёлой гемофилии А (исследование BMN 270-201)**

ДОКТОР БЕНДЖАМИН КИМ, К.М.Н., КОМПАНИЯ BIOMARIN PHARMACEUTICAL, НОВАТО, КАЛИФОРНИЯ, США

Доктор Бенджамин Ким рассказал о трёхлетних результатах по эффективности и безопасности 1/2 фазы клинических исследований генной терапии с использованием препарата валоктокоген роксапаровек (BMN 270-201) для лечения тяжёлой гемофилии А. После терапии препаратом валоктокоген роксапаровек активность FVIII устойчиво повышалась. После введения самой большой дозы препарата валоктокоген роксапаровек уровень FVIII быстро увеличивался и оставался повышенным. Уровень FVIII также повышался после лечения второй по величине дозой, но медленнее и с меньшим уровнем повышения по сравнению с самой большой дозой. Уровень FVIII начинает выходить на плато через 2-3 года после переноса генов. Валоктокоген роксапаровек показал очень положительные клинические результаты. Наблюдалось значительное снижение годовой частоты кровотечений (количество эпизодов кровотечений, требующих лечения FVIII в течение года), при этом среднее значение ГЧК снизилось на 96% в когорте с самой большой дозой и на 92% в когорте с второй по величине дозой. Все пациенты из когорты с самой большой дозой больше не используют профилактику и имеют 100% облегчение в суставах-мишенях; у многих из этих пациентов не было эпизодов кровотечения после лечения препаратом валоктокоген роксапаровек.

Накопленные данные показали, что валоктокоген роксапаровек имеет благоприятный профиль безопасности и переносимости. Наиболее заметным нежелательным явлением, связанным с терапией, было повышение уровня АЛТ. Уровень АЛТ был слабо или умеренно повышен у большинства пациентов примерно через 8-16 недель после приёма препарата, но не вызвал каких-либо клинических симптомов и затем снизился. Не было клинических проблем, связанных с применением кортикостероидов, которые используются по мере необходимости в случаях повышения уровня АЛТ. Клинически значимого влияния на функцию печени не наблюдалось. Не было обнаружено связи между какими-либо иммунными реакциями и повышением уровня АЛТ. У двух пациентов наблюдались легкие реакции на инфузию, которые купировались замедлением начальной скорости инфузии и прекращались в течение 48 часов при обычном лечении. Ни у одного пациента не образовались тромбы или ингибиторы против FVIII. Валоктокоген роксапаровек оказался эффективным в течение 3 лет после терапии. Ожидается, что эти результаты сохранятся на протяжении всей 3 фазы исследования GENE8-1 препарата валоктокоген роксапаровек.

### **СБОР ДАННЫХ**

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ: ДОКТОР САЛИУ ДИОП, К.М.Н., УНИВЕРСИТЕТ ШЕЙХА АНТА ДИОПА, ДАКАР, СЕНЕГАЛ

Доктор Салиу Диоп открыл заседание опросом аудитории о том, при каких условиях (условиях) распространённость гемофилии будет равна распространённости рождаемости с гемофилией; 51% ответили, что все эти условия должны быть выполнены: все пациенты учитываются и учитываются только один раз; лечение доступно; смертность при гемофилии равна смертности общего населения.

---

## 20-летие ВГО: обновлённая оценка распространённости гемофилии и распространённости гемофилии при рождении

ДЖЕФФРИ С. СТОУНБРЕЙКЕР, К.М.Н., УНИВЕРСИТЕТ ШТАТА СЕВЕРНАЯ КАРОЛИНА, РЭЛИ, США

Доктор Джеффри Стоунбрейкер рассказал о 20-летней истории Всемирного годового опроса (ВГО) ВФГ, который документирует и отслеживает в динамике диагностику, лечение и уход, а также использование безопасных эффективных средств терапии для всех людей с гемофилией, болезнью фон Виллебранда и другими наследственными коагулопатиями. В 1999 году данные в ВГО предоставили 65 стран; в 2018 году свои данные предоставили 125 стран. Число выявленных людей с коагулопатиями увеличивалось с ежегодным темпом роста 6,4%. Данные ВГО с 2002 по 2018 год показывают увеличение использования факторов с ежегодным темпом роста 5,9% для FVIII и 3,7% для FIX.

Затем доктор Стоунбрейкер рассказал о недавно обновлённых оценках распространённости гемофилии. Распространённость - это общее число выявленных случаев гемофилии в популяции, разделенное на общее число мужчин в этой популяции в определённый период времени. Распространённость при рождении - это общее число мужчин, родившихся с гемофилией, среди всех мужчин, родившихся в популяции за определённый период времени (т.е. год рождения). Понятие "неблагоприятная продолжительность жизни" описывает ситуацию, когда распространённость при рождении превышает наблюдаемую распространённость (т.е. люди с гемофилией умирают раньше, чем обычное население, это - избыточная смертность). Первая оценка всемирной распространённости - 400 000 человек с гемофилией во всем мире - была сделана в начале 2000-х годов; эта оценка не отличала тяжёлую форму заболевания от умеренной и лёгкой, а также не проводила различия между гемофилией А и В.

В связи с 20-летием ВГО Комитет по данным и демографии ВФГ провёл повторный анализ всемирной распространённости и распространённости гемофилии при рождении, принимая во внимание значительные различия в распространённости гемофилии в разных странах и негативное влияние более низкого социально-экономического статуса. Результаты исследования доктора Иорио и др. были опубликованы в журнале «Annals of Internal Medicine» (Анналы терапии) в сентябре 2019 года. Целью исследования было получение точных оценок распространённости гемофилии и распространённости гемофилии при рождении, отдельно для лёгкой, умеренной и тяжёлой формы гемофилии, а также отдельно по гемофилии А и гемофилии В. В исследовании использовались мета-аналитические методы и надёжные эпидемиологические данные из надёжных национальных регистров пациентов (Австралия, Канада, Франция, Италия, Новая Зеландия и Великобритания); а также оценки распространённости гемофилии при рождении из трёх наиболее надёжных регистров (Канада, Франция, Великобритания). Новые оценки показывают, что распространённость гемофилии примерно в 3 раза выше, чем предполагалось ранее; распространённость гемофилии оценивалась в 21 случай на 100 000 мужчин, а распространённость гемофилии при рождении - в 30 случаев на 100 000 мужчин. Ожидаемое число людей с гемофилией в мире на сегодняшний день составляет 1 125 000 человек, из которых 418 000 должны иметь тяжёлую форму гемофилии. Исследование также выявило значительное сокращение продолжительности жизни людей с гемофилией в странах с низким уровнем дохода. В качестве показателей зрелости национальных систем здравоохранения авторы исследования предложили использовать общее число пациентов с гемофилией, долю пациентов с тяжёлой формой гемофилии и разницу между распространённостью гемофилии и распространённостью гемофилии при рождении.

Обновленные оценки распространённости гемофилии побудят ВФГ продолжить свою работу по совершенствованию диагностических методов, стимулированию новых и более эффективных методов лечения для сокращения разрыва в продолжительности жизни больных гемофилией при

---

всех уровнях дохода; рассчитать маркёры адекватной помощи во всём мире, чтобы выступать за более справедливое распределение ресурсов, и исследовать бремя болезни гемофилии.

### **Переход ЕМА от ПНИ (постмаркетингового надзорного исследования) к регистрам: долгосрочное наблюдение**

КАРОЛИНА ВОЛЬЦ, ЕВРОПЕЙСКОЕ АГЕНТСТВО ПО ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ (ЕМА)

В настоящее время разрабатывается множество новых методов лечения гемофилии, включая генную терапию и терапию редактирования генов, способных обеспечить стабильную экспрессию эндогенного фактора VIII или фактора IX в пределах нормы. Европейское агентство по лекарственным средствам ожидает от производителей новых методов лечения подтверждения их благоприятных профилей безопасности и эффективности, но основная проблема редких заболеваний заключается в том, что число пациентов, участвующих в клинических испытаниях, очень ограничено.

Что касается генной терапии, то, поскольку пациенты с гемофилией регулярно наблюдаются в определённых центрах лечения или больницах, существует возможность использовать существующие регистры пациентов для сбора данных о последующем наблюдении за результатами генной терапии для получения разрешения на медицинское применение и постмаркетинговых исследований. Однако могут потребоваться дополнительные конечные точки безопасности и данные о долгосрочной эффективности. Предлагаемые конечные точки безопасности включают:

- гепатотоксичность (АЛТ, АСТ, билирубин);
- иммуногенность (т.е. тестирование связывающих и нейтрализующих антител);
- использование в периоперационной терапии (назначенная заместительная терапия FVIII/FIX, фактические ME заместительной терапии FVIII/FIX, использованные до, в течение и после процедуры);
- результаты хирургического вмешательства и оценка хирургом гемостатического контроля во время процедуры, эти сведения собираются после операции.

Также важно иметь данные о постмаркетинговой и долгосрочной эффективности. Предлагаемые конечные точки эффективности включают:

- уровень активности факторов, потребление/лечение факторами (мониторинг - ежеквартально в течение первого года, затем ежегодно); количество кровотечений в течение предыдущего года;
- ежегодная оценка качества жизни с использованием опросника EQ-5D-5L и двух инструментов, специфичных для данного заболевания: Haemophilia Quality of Life (качество жизни при гемофилии, (Haem-A-QOL)) и Patient Reported Outcomes, Burdens, and Experiences (сообщаемые пациентами результаты, бремя и опыт, (PROBE));
- сопутствующие препараты (доза и время назначения должны собираться при составлении отчётов о нежелательных явлениях).

Основные элементы данных, определённые на семинаре ЕМА 2018 года, включают: историю болезни, иммуногенность, мониторинг безопасности (функции органов, биохимия), отчётность по безопасности, сопутствующие препараты, данные о качестве жизни, историю болезни и мониторинг эффективности. На семинаре также была отмечена необходимость иметь возможность сообщать о других нежелательных явлениях, например, связанных с употреблением алкоголя, поскольку могут существовать ещё не известные риски, о которых необходимо будет сообщать.



---

Важными соображениями для связи национального регистра с международным регистром являются:

- аналитика данных (например, идентификационный код пациента);
- юридические аспекты (например, соглашение о праве собственности на данные регистра и соблюдение национальных норм (например, информированное согласие, конфиденциальность данных));
- проверка источников данных;
- стратегия эскалации в случае обнаружений;
- гармонизация основных элементов данных для обеспечения хорошего качества исходных данных.

Генная терапия предоставляет возможность иметь один общий набор данных и единый международный регистр генной терапии. Сотрудничество является ключом к успешному долгосрочному наблюдению за генной терапией, а вклад, поддержка и участие пациентов и медицинских работников необходимы для сбора качественных данных по безопасности и эффективности.

### **Всемирный регистр коагулопатий ВФГ и Всемирный регистр генной терапии гемофилии**

ДОКТОР БАРБАРА КОНКЛ, УНИВЕРСИТЕТ ВАШИНГТОНА; ВАШИНГТОНСКИЙ ЦЕНТР КОАГУЛОПАТИЙ, БАНК КРОВИ И ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ BLOODWORKS NORTHWEST. СИЭТЛ, ВАШИНГТОН, США

Всемирный регистр коагулопатий ВФГ является единственным глобальным регистром, который собирает стандартизированные клинические данные о людях с гемофилией по всему миру. ВРК имеет ценность для выполнения нескольких важных задач. На уровне ЦЛГ (центров лечения гемофилии) центры могут использовать ВРК для сбора индивидуальных данных о пациентах, организации лечения пациентов и оценки результатов после терапевтических вмешательств; это особенно важно для центров, не имеющих системы управления данными для наблюдения за пациентами. Затем, используя соглашения об обмене данными, база данных центра может объединяться с другими центрами на местном и региональном уровнях и/или служить центральной базой данных для страны или региона. На всемирном уровне данные могут использоваться для сравнения результатов на региональном и международном уровнях и изучения важных научных вопросов, возникающих на основе этих данных. ВРК также имеет международный компонент интеграции данных, с помощью которого существующие регистры гемофилии могут передавать свои данные непосредственно во всемирный регистр.

Минимальный набор диагностических данных состоит из даты постановки диагноза, типа гемофилии, степени тяжести гемофилии, уровня фактора при гемофилии и истории болезни. Расширенный набор диагностических данных включает генетическое тестирование, группу крови и семейный анамнез. Минимальный набор клинических данных включает эпизоды кровотечений, суставы-мишени, лечение, статус ингибитора, госпитализации и смертность. Расширенный набор клинических данных включает нежелательные явления, функциональные шкалы, сопутствующие заболевания и шкалы измерения качества жизни. Пилотное исследование было завершено в декабре 2016 года, а запуск расширенного набора данных состоялся в 2019 году. В настоящее время ведётся сотрудничество с ЦЛГ в Чешской Республике: процесс увязки данных позволяет им загружать данные своего национального регистра непосредственно в ВРК. Это соответствует законам ЕС о защите данных. Каждый участвующий ЦЛГ владеет своими собственными данными и может просматривать и использовать свои данные в любое время. ЦЛГ не может просматривать данные других ЦЛГ; однако благодаря соглашению о совместном использовании данных ЦЛГ могут объединять свои данные. В настоящее время в программе участвуют 37 стран, 77 ЦЛГ и в общей сложности 3844 пациента с гемофилией.

---

Всемирный регистр генной терапии гемофилии (РГТ) - это более новый проект, целью которого является создание единого глобального регистра для всех пациентов из всех стран, получающих генную терапию. Целью является сбор долгосрочных данных для определения редко встречающихся токсических эффектов, а также вариативности и долговечности эффективности. РГТ будет отдельной базой данных от ВРК, но будет использовать преимущества существующих программ и компонентов ВРК: программу аккредитации качества данных, связи данных из существующих регистров, программу обучения ЦЛГ и встречи исследователей. ВФГ создала многосторонний руководящий комитет, который поддерживает контакт с ЕМА и FDA, чтобы соответствовать и их требованиям. Руководящий комитет также сотрудничает с Американской сетью по тромбозам и гемостазу (АСТГ – (АТНН)), чтобы убедиться, что их данные гармонизированы с ВРК.

## **ГЕННАЯ И КЛЕТочНАЯ ТЕРАПИЯ**

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ: ДОКТОР ГЛЕНН ПИРС, К.М.Н. ВИЦЕ-ПРЕЗИДЕНТ ВСЕМИРНОЙ ФЕДЕРАЦИИ ГЕМОФИЛИИ ПО МЕДИЦИНСКИМ ВОПРОСАМ

### **Будущее генной терапии**

Доктор Гленн Пирс открыл заседание обзором исследований в области генной терапии гемофилии за последние годы, а также рассказал о развитии и состоянии текущих клинических и доклинических испытаний генной терапии гемофилии. По гемофилии А проводятся многочисленные доклинические испытания и испытания фазы 1/2 AAV и лентивирусных векторов. Текущие клинические испытания 3 фазы генной терапии FVIII включают AAV5-FVIII/валоктокоген роксапаровек (BMN-270 компании BioMarin), AAV6-FVIII (SB-525 компании Sangamo) и AAV LK03-FVIII (SPK-8011 компании Spark). В ближайшее время будут начаты другие программы клинической разработки фазы 3. По гемофилии В проводятся клинические испытания 3-й фазы генной терапии AAV5-FIX Падуя/этранакоген дезапаровек (AMT-061 компании uniQure) и AAV-FIX (SPK-9001 компаний Spark и Pfizer).

Остающиеся препятствия на пути к излечивающей генной терапии на основе AAV, требующие внимания, включают: высокую стоимость и сложность производства; высокий уровень неэффективности на протяжении всего процесса; высокую серораспространённость антител к AAV; высокую вариативность между пациентами; неизвестные причины транзиторного повышения трансаминаз; отсутствие данных об эпизомальной персистенции AAV у взрослых. В настоящее время основными способами доставки генов FVIII и FIX для лечения больных гемофилией являются решения на основе AAV и не-AAV. Однако будущее может быть за редактированием генов FVIII и FIX, учитывая многообещающие преимущества, продемонстрированные на сегодняшний день системами CRISPR/Cas, которые включают точную хромосомную локализацию, безопасную гавань, постоянную интеграцию в геном, пригодность для всех возрастов (включая плод) и возможность повторного дозирования для достижения терапевтических уровней.

### **Отчёт со 2-го круглого стола ВФГ по генной терапии: незавершённые дела**

ДОКТОР ГЛЕНН ПИРС, К.М.Н. ВИЦЕ-ПРЕЗИДЕНТ ВСЕМИРНОЙ ФЕДЕРАЦИИ ГЕМОФИЛИИ ПО МЕДИЦИНСКИМ ВОПРОСАМ

Круглый стол ВФГ по генной терапии (GTRT) объединяет различные заинтересованные стороны, обладающие опытом в генной терапии. В нём приняли участие около 80 представителей из более чем 20 стран, включая пациентов, спонсоров, экспертов по оценке медицинских технологий, врачей, медсестёр, представителей регулирующих органов и производителей.

---

Первый круглый стол в 2018 году был посвящён ожидаемым проблемам и возможностям, которые генная терапия гемофилии принесёт сообществу гемофилии. Были определены шесть проблем: необходимость стандартизированных конечных точек эффективности с консенсусом регуляторов; известные и неизвестные проблемы долгосрочной безопасности; глобальный доступ к генной терапии; сдвиг парадигмы в задачах лечения и в организации и оказании помощи людям с гемофилией; сохранение солидарности и безопасности местного и глобального сообщества гемофилии; расширение показаний к генной терапии с "идеальных" пациентов, включённых в испытания 3 фазы, на тех, кто не был включен, т.е. педиатрических пациентов.

На втором круглом столе в апреле 2019 года были подготовлены консенсусные заявления по четырём проблемам, выявленным на первом круглом столе, их краткое изложение приводится ниже.

- Эволюция генной терапии должна опираться на прочную базу научных и этических исследований, а успех генной терапии в решающей степени зависит от задействования подхода, ориентированного на пациента, включающего сотрудничество всех заинтересованных сторон - учёных и медицинских работников, людей с гемофилией и национальных членских организаций, правительств, плательщиков, неправительственных организаций, промышленности и регулирующих органов; это позволит преодолеть различия в доступе к лечению на всемирном уровне.
- За каждым пациентом с гемофилией, прошедшим генную терапию гемофилии, необходимо наблюдать в течение всей его жизни, регистрируя результаты по безопасности и продолжительности эффективности. Важными показателями безопасности и эффективности являются смертность, сопутствующие заболевания, уровень фактора и эпизоды кровотечений.
- Все группы пациентов, за исключением имеющих известные проблемы с безопасностью (например, активная фаза заболевания печени), в конечном итоге должны иметь доступ к генной терапии.
- Для гемофилии А и В идеальный диапазон экспрессии фактора составляет от 50% до 100%; это стабильная экспрессия, измеряемая при помощи наилучшего доступного анализа, который отражает клинический гемостаз.

Третий круглый стол, который состоится в 2020 году, продолжит изучение вопросов, связанных с внедрением использования генной терапии в сообществе гемофилии.

### **Целевые уровни после терапии с точки зрения здоровья суставов**

ДОКТОР ЙОХАННЕС ОЛЬДЕНБУРГ, ЦЕНТР ГЕМОФИЛИИ, УНИВЕРСИТЕТСКАЯ КЛИНИКА, БОНН, ГЕРМАНИЯ

По словам доктора Йоханнеса Ольденбурга, важно понять, какая активность фактора и какой его уровень в крови необходим в конкретных клинических условиях для профилактики заболеваний суставов. Многочисленные исследования установили роль первичной профилактики в предотвращении поражения суставов, а также то, что начало первичной профилактики в более раннем возрасте улучшает долгосрочные результаты. Однако последние исследования показывают наличие артропатии суставов в возрасте 30-40 лет у пациентов, рано начавших пожизненную профилактику, особенно в коленных и локтевых суставах. Исследования также показывают лучшие результаты и значительно меньшее количество спонтанных кровотечений в суставы при 3-5% уровне фактора, чем при более низком, но для почти полного исключения спонтанных кровотечений в суставы необходим уровень выше 5%. Таким образом, существующие стандартные схемы профилактики задерживают или уменьшают последующее повреждение суставов, но не предотвращают кровотечения в суставы и последующее повреждение суставов, развивающееся в течение десятилетий. Европейский директорат по качеству лекарственных средств (EDQM) рекомендовал пороговые уровни выше 3,25% и работает над достижением консенсуса в Европе.

---

Заболевания суставов встречаются у пациентов с умеренной или лёгкой формой гемофилии и более распространены у носительниц с уровнем фактора ниже 40% по сравнению с их сверстниками аналогичного возраста в общей популяции. Носительницы с уровнем фактора выше 40% не имеют различий в заболевании суставов по сравнению со своими сверстниками из общей популяции. Клинические наблюдения показывают, что для профилактики артропатии суставов может потребоваться уровень фактора 5-10%, а для профилактики хронического синовита - 10-20%. У некоторых пациентов, принимающих эмицизумаб, который обеспечивает 10-20% уровень активности фактора, развился хронический синовит, что указывает на то, что этот диапазон недостаточен для предотвращения спонтанных кровотечений. Более высокие уровни активности фактора необходимы для снижения риска спонтанных и микрокровоизлияний. По словам доктора Ольденбурга, для достижения полной защиты и поддержания здоровья суставов необходимы уровни активности и пороговые уровни фактора 30-50%, это должно быть минимальной задачей генной терапии. Для достижения таких пороговых уровней необходимо использовать существующие методы лечения с превышением дозы назначения и с большей частотой.

### **Обзор перспектив редактирования генов для лечения гемофилии**

Хайян Цзян, к.м.н., КОМПАНИЯ GENESCEPTION THERAPEUTICS, ШАНХАЙ, КИТАЙ

От доктора Хайян Цзян был представлен обзор текущих усилий по редактированию генов для генной терапии гемофилии и проблем, которые необходимо решить, чтобы сделать редактирование генов реальностью. Различные платформы для генной терапии с использованием AAV и лентивирусных векторов для переноса генов FVIII и FIX являются самыми клинически разработанными и продемонстрировали клиническое излечение на основе таких конечных точек, как ГЧК (годовая частота кровотечений) и использование факторов. Однако генная терапия на основе AAV имеет ряд ограничений. Долгосрочная эффективность и безопасность ещё не определены, а высокая распространённость предсуществующих анти-AAV антител ограничивает доступ для подгруппы пациентов. Кроме того, AAV недолговечен и недолго действует у педиатрических пациентов; он имеет неблагоприятное соотношение риска и пользы при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), а также низкую эффективность коррекции/инсерции генов путём редактирования генов в покоящихся ГСК. Кроме того, существуют проблемы производства, а высокая стоимость генной терапии является непомерно высокой для развивающихся стран. Эти проблемы могут быть решены с помощью генного редактирования, которое может быть применимо ко всем пациентам; это - более стойкая и длительная эффективность; более точное и безопасное редактирование, позволяющее лечить младенцев.

Истинное преимущество редактирования генов заключается в том, чтобы принести пользу педиатрической популяции, которая не подлежит генной терапии на основе AAV. Платформы редактирования генов с помощью цинк-пальцевой нуклеазы с (ZFN) и системы CRISPER привели к многообещающим результатам. В доклиническом исследовании 2011 года с использованием ZFN для *in vivo* направленной инсерции гена интрона 1 FIX с помощью AAV8 было достигнуто около 2-3% интеграции экспрессии антигена FIX у неонатальных мышей с гемофилией В. Исследование 2019 года показало улучшение технологии ZFN с использованием редактирования генов CRISPER/Cas9 и гиперактивного падуанского варианта FIX для повышения активности FIX в дополнение к уровню антигена; а направленная инсерция гена в экзон 2 FIX позволила достичь около 10% интеграции уровня антигена FIX и близкого к нормальному уровня активности FIX. Оба подхода показали долгосрочную устойчивость в моделях неонатальных животных, где экспрессия FIX сохранялась в течение более 30 недель.

---

ZFN (цинк-пальцевая нуклеаза) для направленной вставки гена FVIII в локус альбумина также дала хорошие результаты; таргетирование интрона 1 mAlb для вставки в кДНК FVIII с удаленным доменом b при помощи двух векторов AAV8-ZFN и одного вектора-донора AAV8-FVIII продемонстрировало высокий уровень экспрессии у взрослых мышей с гемофилией. Доставка инкапсулированной в LNP мРНК/единой направляющей РНК CRISPR/Cas9, нацеленной на интрон 1 mAlb, и донорской кДНК AAV8-FVIII, фланкированной акцепторным сайтом сплайсинга и РА (активатором плазминогена), взрослым мышам с гемофилией А или мышам линии NSG, также позволила достичь 30-70% уровня FVIII на срок до 4 месяцев при частоте интеграции гена 0,5-3%. Восстановление двухцепочечных разрывов, индуцированных CRISPR/Cas9, приводит к большим делециям и сложным перестройкам. Секвенирование с длинным прочтением и генотипирование с помощью ПЦР длинных фрагментов выявили значительный мутагенез на мишени, крупные делеции на протяжении многих кбс и сложные геномные перестройки на сайтах мишеней.

По мнению доктора Цзян, для реального применения метода для большинства населения необходимо отказаться от использования вирусных векторов. В большинстве исследований для переноса генов используются AAV, но при этом возникают проблемы, связанные с высокими дозами вектора, иммунными реакциями, ограниченным количеством пациентов и постоянной экспрессией нуклеаз, которые представляют собой долгосрочную проблему безопасности. Невирусные векторы (например, LNP) были разработаны для доставки небольших молекулярных препаратов и антисмысловых олигонуклеотидов, но требуют разработки и оптимизации для доставки больших молекул, таких как мРНК/гРНК, РНП или онДНК.

Ключевым событием, которое необходимо для того, чтобы генное редактирование стало излечением от гемофилии, является перенос гена с мыши на человека в клинически приемлемой дозе вектора. С точки зрения эффективности доклинические исследования на мышинных моделях продемонстрировали почти нормальный или супрафизиологический уровень экспрессии фактора; несколько инсерций генов в локусе альбумина достаточны для обеспечения высокого уровня экспрессии трансгена; у новорожденных эффективность инсерции генов сопоставима или выше, чем у взрослых. Однако с точки зрения безопасности оценка генотоксичности и специфичности человеческого генома всё ещё довольно примитивна. Глубокое секвенирование потенциальных нецелей, основанное на прогнозах *in silico*, не является информативным. Необходимо широко охарактеризовать небольшие инсерции, крупные делеции и хромосомные перестройки с помощью минимально предвзятых и ортогональных методов и кариотипирования для оценки потенциальных хромосомных транслокаций, чтобы понять биологическое воздействие этих перестроек и определить приемлемый уровень перестроек для перехода к клиническим испытаниям.

### **Генная терапия редких коагулопатий: каков путь регуляции?**

ДОКТОР АНДРЕА ЛАСЛОП, ЕВРОПЕЙСКОЕ АГЕНТСТВО ПО ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ (ЕМА)

Доктор Ласлоп рассказала об общем подходе Европейского агентства по лекарственным средствам к регулированию методов генной терапии. В настоящее время разрабатывается множество новых препаратов для лечения гемофилии. К ним относятся виды генной терапии, которые потенциально могут вызвать постоянную экспрессию эндогенного FVIII или FIX, поддерживая уровень фактора на уровне, близком к норме или в пределах нормы, и тем самым обеспечить постоянную профилактику низких пороговых уровней, снижение риска кровотечений и потенциально даже фенотипическое излечение.

Существует несколько важных особенностей клинической разработки генной терапии гемофилии, которые в целом были приняты регулирующими органами:

- 
- исследования с открытой маркировкой, несравнимые, с одной дозой (контролируемые внутри пациента с вводной фазой достаточной продолжительности, минимум 6-12 месяцев для определения исходного уровня кровотечения);
  - поисковые и дозоопределяющие исследования фазы 1/2 у взрослых;
  - подтверждающие исследования фазы 3 у взрослых и подростков (внутрипациентские, контролируемые, с вводной фазой достаточной продолжительности (не менее 6-12 месяцев) для определения исходного уровня кровотечений) по влиянию на предпочтительные дополнительные конечные точки (уровни активности фактора и ГЧК в течение 52 недель) и вторичные конечные точки (внешнее потребление факторов, кровотечения [количество, степень тяжести, локализация] и качество жизни);
  - длительное наблюдение с проведением клинических исследований в течение как минимум 5 лет.

В дополнение к постмаркетинговым расширенным исследованиям потребуются наблюдательные исследования и регистры для сбора долгосрочных данных о безопасности и продолжительности эффективности, т.е. экспрессии факторов. Важными соображениями для регистров являются элементы данных, источники, право собственности и анализ данных. Раннее и всестороннее планирование сбора данных имеет решающее значение.

Ожидается, что клинические исследования в младших возрастных группах начнутся после получения данных о взрослых пациентах, демонстрирующих безопасность и преимущества. Производители должны представить план педиатрических исследований (PIP) для утверждения педиатрическим комитетом ЕМА, включающий определение количества пациентов, возрастных когорт и поэтапный подход. Дозирование в педиатрии является более сложной задачей из-за эффекта разбавления при росте печени и увеличении объёма крови на протяжении всех лет развития до достижения взрослого возраста.

Генная терапия гемофилии является многообещающим новым подходом к лечению, который, как ожидается, обеспечит улучшение результатов лечения и качества жизни, но все ещё остаётся неопределённой в отношении долгосрочной эффективности и безопасности - заключила доктор Ласлоп. Раннее взаимодействие между всеми заинтересованными сторонами является ключом к успешной разработке, получению разрешений и доступу пациентов к лечению.

## **БОЛЕЗНЬ ФОН ВИЛЛЕБРАНДА И ЖЕНЩИНЫ С КОАГУЛОПАТИЯМИ**

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ: ДОУН РОТЕЛЛИНИ, НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФОНД ГЕМОФИЛИИ, США

Г-жа Доун Ротеллини открыла сессию опросом аудитории о том, какой диагностический термин скорее всего поможет женщинам с коагулопатиями отстаивать своё право на лучшее лечение и уход; 79% проголосовали за гемофилию (лёгкая, умеренная, тяжёлая), а 21% - за симптоматическое носительство.

### **Руководство по лечению БВ: определение приоритетов**

ДОКТОР НАТАН КОННЕЛЛ, ЦЕНТР ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ ИМ. БРИГАМА; ГАРВАРДСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ШКОЛА, БОСТОН, ШТАТ МАССАЧУСЕТС, США

Доктор Натан Коннелл представил обзор международного сотрудничества по разработке новых научно обоснованных клинических практических рекомендаций по лечению болезни фон Виллебранда. В начале 2017 года Американское общество гематологии (ASH), ISTH (Международное общество по изучению тромбозов и гемостаза), NHF (Национальный фонд гемофилии США) и ВФГ создали рабочую группу из клиницистов, пациентов и представителей

---

пациентских организаций. Рабочая группа рекомендовала разработать два отдельных руководства - по диагностике и лечению - и разработала список основных тем.

В начале 2018 года председатели определили приоритеты, логистику и сроки; рабочая группа согласилась с важностью проведения опроса по оценке потребностей, чтобы определить приоритетность определённых тем. Опрос был распространён среди членов организаций в июне 2018 года и обнародован в социальных сетях и на Конгрессе ВФГ и заседании Комитета по науке и стандартизации ISTH в течение следующих месяцев. В опросе принял участие 601 респондент, из которых 51% составляли пациенты/ухаживающие лица, а 49% - медицинские работники. Диагностические критерии/классификация БВ и инструменты оценки кровотечений получили наивысшую оценку, в то время как скрининг на анемию и дефицит железа получил наименьшую оценку. Что касается лечения БВ, варианты лечения для женщин и варианты лечения для хирургических пациентов были оценены наиболее высоко, в то время как сравнение терапии с использованием фактора из плазмы или рекомбинантного фактора было оценено наиболее низко. Статистически значимые различия в средних оценках были обнаружены по конкретным темам между пациентами/ухаживающими лицами и медицинскими работниками. Рекомендации будут разработаны на основе систематических обзоров и поиска доказательств; за этим последует период открытых комментариев для сбора информации от других заинтересованных сторон. Публикация ожидается в середине-конце 2020 года.

### **Лечение БВ концентратом фактора**

ДОКТОР БАРБАРА КОНКЛ, УНИВЕРСИТЕТ ВАШИНГТОНА; БАНК КРОВИ И ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ BLOODWORKS NORTHWEST, СИЭТЛ, ВАШИНГТОН, США

Доктор Барбара Конкл представила обзор вариантов лечения для предотвращения или лечения кровотечений у пациентов с БВ, которые включают в себя антифибринолитическую терапию, десмопрессин и концентраты факторов. В случае серьезных хирургических вмешательств или более тяжелых типов БВ лечение состоит из содержащих фактор фон Виллебранда концентратов факторов, часто в сочетании с антифибринолитической терапией. При обильных менструальных кровотечениях первой линией терапии являются гормональные контрацептивы, но антифибринолитическая терапия также играет важную роль; другие варианты включают интраназальный или подкожный десмопрессин высокой концентрации и содержащие фактор фон Виллебранда концентраты.

Многоцентровое европейское исследование пациентов с тяжелой формой БВ 1 и 2 типа продемонстрировало ответ FVIII и ответ ристоцетинового кофактора VWF (фактора Виллебранда) (VWF:RCo) на десмопрессин, при этом реакция была различной у разных пациентов и варьировалась в зависимости от типа БВ. БВ 1-го типа обычно реагирует на десмопрессин; 2-й тип (тип 2A, тип 2M, 2N) обычно менее чувствителен к десмопрессину, за исключением некоторых специфических дефектов гена типа 2A. Это подтверждает необходимость тестирования пациентов для оценки их реакции на десмопрессин до начала клинического применения.

Обильные менструальные кровотечения - распространённая и серьёзная медицинская проблема у женщин с БВ, приводящая к серьёзному ухудшению качества жизни. По данным опроса, проведённого в 2019 году в центрах лечения гемофилии США, более 60% женщин с БВ испытывали сильные менструальные кровотечения; наиболее распространённой терапией были комбинированные оральные контрацептивы, затем транексамовая кислота и десмопрессин, а затем VWF (фактор Виллебранда), который считался терапией третьей линии. Обзор литературы выявил 101 женщину, получавшую лечение концентратами VWF, с широким диапазоном доз (33-100 МЕ/кг) и частотой (от 1 до 6 дней). В настоящее время проводится проспективное

---

рандомизированное перекрестное исследование по сравнению транексамовой кислоты с рекомбинантным концентратом VWF в качестве лечения для минимизации меноррагии у женщин с БВ.

Различные исследования у женщин без БВ продемонстрировали, что уровень VWF повышается во время беременности до 350% от исходного уровня и возвращается к исходному уровню после родов. Однако необходимо лучшее понимание и лечение послеродовых кровотечений у женщин с БВ и конкретные рекомендации по планированию родов. В настоящее время проводится проспективное многоцентровое исследование по использованию VWF у беременных женщин с БВ и некорригированным уровнем VWF/FVIII (<50-100%), с дозированием до минимального уровня в 100-150% для родов и послеродового кровотечения и поддержанием по крайней мере 50% уровня активности VWF в течение 5-10 дней после родов.

Доктор Конкл также рассказала о нескольких исследованиях в области профилактики при БВ. Исследование, основанное на ретроспективных и проспективных данных Сети профилактики БВ по более чем 100 пациентам с тяжёлой формой БВ, не реагирующим на десмопрессин, показало значительное снижение кровотечений у пациентов, получающих профилактику, в частности, уменьшение эпистаксиса и кровотечений в ЖКТ, которые являются наиболее частыми причинами для назначения профилактики, а также уменьшение гемартрозов и обильных менструальных кровотечений. Кроме того, в исследовании 2019 года, основанном на данных шведского регистра и Сети профилактики БВ, сообщается, что наиболее частой причиной госпитализации были кровотечения в ЖКТ, а наиболее частой причиной амбулаторного визита - обильные менструальные кровотечения. Профилактика сократила количество госпитализаций на 40%. Остаются пробелы в данных по оптимальному лечению БВ с помощью заместительной терапии, особенно в отношении ведения беременности и терапии обильных менструальных кровотечений, а также касательно хирургических процедур, особенно тонзиллэктомии и полипэктомии толстой кишки.

### **Носительство или симптоматическая гемофилия?**

ДОКТОР РОЗЕЛИН Д'ОЙРОН, РЕФЕРЕНС-ЦЕНТР ГЕМОФИЛИИ И ВРОЖДЕННЫХ КОАГУЛОПАТИЙ, БОЛЬНИЦА БИКЕТР, ПАРИЖ, ФРАНЦИЯ

Доктор Розелин д'Ойрон представила обзор современного и общего уровня знаний о носительницах гемофилии, вопросов, связанных с номенклатурой и определениями, а также проблем и потребностей в организации медицинской помощи. Было признано, что около одной трети носительниц гемофилии имеют низкий уровень фактора менее 40% (40 МЕ/дл) и испытывают аномальные кровотечения, чаще всего обильные менструальные кровотечения и послеродовые кровотечения.

Комитет по науке и стандартизации ISTH (МОТГ – Международное общество по изучению тромбозов и гемостаза) предложил терминологию и классификацию носительниц гемофилии:

- бессимптомное носительство: уровень FVIII/FIX >50% (50 МЕ/дл), отсутствие симптомов кровотечения
- симптоматическое носительство: уровень FVIII/FIX <50% (50 МЕ/дл), симптомы кровотечения
- носительство лёгкой формы гемофилии: уровень FVIII/FIX 5-50% (5-50 МЕ/дл)
- носительство умеренной формы гемофилии: уровень FVIII/FIX 1-5% (1-5 МЕ/дл)
- носительство тяжёлой формы гемофилии: уровень FVIII/FIX <1% (<1 МЕ/дл)

Доктор д'Ойрон отметила несоответствие между пороговым значением для носительниц лёгкой формы гемофилии, определяемым как уровень FVIII/FIX 5-50% (5-50 МЕ/дл), и пороговым значением для мужчин с лёгкой формой гемофилии, определяемым как уровень FVIII/FIX 5-40% (5-40 МЕ/дл). Есть другое мнение: предлагается определять симптоматическое носительство как



---

уровень FVIII/FIX  $\leq 30\%$  (30 МЕ/дл) и считается, что носительницы с уровнем фактора 30% или ниже на самом деле имеют лёгкую форму гемофилии и должны получать соответствующее лечение.

Последствия, связанные с непризнанием у женщин гемофилии, включают: задержку клинической диагностики и потерю возможности лечения эпизодов кровотечения; задержку диагностики инфекционных осложнений; задержку генетической диагностики; отказ в страховом покрытии; негативные эмоциональные и поведенческие реакции на медицинский опыт; исключение из клинических исследований. Проблемы включают отсутствие критериев диагностики; отсутствие признания центров лечения гемофилии в качестве подходящих для оказания помощи; необходимость в многопрофильных гематологических/гинекологических клиниках; необходимость включения в регистры/базы данных пациентов и определенных критериев включения; а также необходимость проведения исследований.

По разным оценкам, женщины должны составлять около 30% популяции больных гемофилией, а треть носительниц имеет низкий уровень FVIII или FIX. Однако в настоящее время носительницы гемофилии составляют лишь 1-12% пациентов с гемофилией, включённых в национальные регистры/базы данных пациентов. Девочки и женщины с гемофилией, вероятно, не так редки, как считалось в прошлом; скорее многие из них не диагностированы или не включены в регистры. Проблемы включают отсутствие консенсуса по терминологии для женщин с низким уровнем FVIII или FIX (т.е. женщина с гемофилией, женщина с дефицитом FVIII или FIX, симптоматическое носительство или бессимптомное носительство) и неоднородность определений, используемых для включения в регистры. Необходимы формализованные и стандартизированные термины и критерии включения.

При оказании помощи носительницам и женщинам с гемофилией существует два ключевых вопроса: риск генетической передачи и риск кровотечений. Генетическое тестирование проводится для определения того, является ли женщина носительницей, тогда как коагуляционные тесты (т.е. на уровне активности FVIII/FIX) проводятся для определения наличия или отсутствия гемофилии. Генетическая диагностика и диагностика коагулопатии часто проводятся одновременно в зрелом возрасте ( $>18$  лет); по данным современной литературы, средний возраст носительниц составляет 40 лет. В идеале, анализ уровня фактора должен проводиться у носительниц и потенциальных пациенток с гемофилией гораздо раньше, до 3 лет, как у мужчин, а генетическое тестирование должно проводиться, когда у них определяется низкий уровень FVIII/FIX; однако в некоторых странах генетическое тестирование запрещено до 18 лет. Доктор д'Ойрон подчеркнула острую необходимость проведения исследований и сбора данных. Включение в базы данных имеет ключевое значение. Необходимо усилить информационно-просветительскую работу среди лечащих врачей и неидентифицированных и недиагностированных женщин.

## **ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ**

Доктор Пирс поблагодарил докладчиков, участников и спонсоров за их участие во Всемирном форуме ВФГ 2019 года и за вклад в обмен научными знаниями и прогнозами по важным вопросам и темам, связанным с терапией коагулопатий и всемирным доступом к лечению. Аудитория была вновь опрошена по вопросам, заданным на вступительной сессии. Что касается самой большой угрозы для пациентов в настоящее время, 70% проголосовали за поставки и доступность лечебных препаратов, а 20% - за ингибиторы. Ингибиторы были названы самой большой угрозой безопасности на сегодняшний день. Кроме того, 82% назвали цену самой большой угрозой для поставок. Мнения аудитории по поводу того, когда генная терапия станет коммерчески доступной для пациентов, разделились: 31% проголосовали за то, что через 1 год, 35% - через 3 года, и 35% - через 5 лет.

Опубликовано Всемирной федерацией гемофилии

Всемирная федерация гемофилии  
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1200  
Монреаль, Квебек H3G 1T7  
КАНАДА  
Тел: (514) 875-7944  
Факс: (514) 875-8916  
Электронная почта: [wfh@wfh.org](mailto:wfh@wfh.org)  
Интернет: [www.wfh.org](http://www.wfh.org)

## ПРИЛОЖЕНИЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА АУДИТОРИИ ВСЕМИРНОГО ФОРУМА

### 1. Что, по вашему мнению, представляет наибольшую угрозу для пациентов в настоящее время?

Ингибиторы	24%
Поставки/доступ к препаратам для лечения	65%
Передача патогенов	2%
Другое	9%

### 2. Что, по вашему мнению, является сегодня самой большой угрозой в сфере снабжения?

Цена	64%
Нормативные вопросы	15%
Отсутствие производственных мощностей	8%
Другое	13%

### 3. Как вы думаете, когда генная терапия станет коммерчески доступной для пациентов?

Через один год	30%
Через три года	29%
Через пять лет	41%

### 4. Какой процент пациентов с тяжёлой формой гемофилии А в Северной Америке и Европе, по вашему мнению, получит генную терапию в течение 5 лет после того, как она станет коммерчески доступной?

5%	32%
10%	26%
20%	29%
30%	11%
50%	2%

### 5. Какой процент пациентов с тяжёлой формой гемофилии В в Северной Америке и Европе, по вашему мнению, получит генную терапию в течение 5 лет после того, как она станет коммерчески доступной?

5%	33%
10%	29%
20%	23%
30%	11%
50%	4%

### 6. Что, по вашему мнению, является самой большой угрозой БЕЗОПАСНОСТИ сегодня?

Ингибиторы	46%
Вариантная болезнь Крейтцфельда-Якоба	0%
Передача вирусов	4%
Неизвестные патогены	23%
Тромботические явления	21%
Другое	6%

### 7. Что из нижеперечисленного наиболее точно отражает вашу точку зрения?

Устойчивое производство вирус-инактивированного криопресипитата должно быть включено в рутинную работу учреждений крови. 9%

Вирусно-инактивированный криопреципитат не следует рассматривать как замену концентратам факторов свертывания (КФС), а использовать только при переходе на КФС, когда существуют ограничения в ресурсах. 49%

Я согласен с обоими утверждениями 35%

Ни одно из утверждений не выражает мою точку зрения 6%

**7б. Что из перечисленного ниже наиболее точно отражает вашу точку зрения?**

Устойчивое производство вирус инактивированного криопреципитата должно быть включено в рутинную работу учреждений крови. 5%

Вирусно-инактивированный криопреципитат не следует рассматривать как замену концентратам факторов свертывания (КФС), а использовать только при переходе на КФС, когда существуют ограничения в ресурсах. 35%

Я согласен с обоими утверждениями 60%

Ни одно из утверждений не отражает мою точку зрения 0%

**8. Какова, по вашему мнению, ценность определения препарата с удлинённым периодом полувыведения?**

Определение УПП устранил существующую путаницу в вопросе о том, какие препараты являются препаратами со стандартным периодом полувыведения, а какие - с удлинённым периодом полувыведения. 43%

Определение УПП поможет плательщикам принимать решения о возмещении расходов 14%

Определение УПП поможет производителям лучше продвигать свои препараты на рынке 4%

Определение УПП является чисто научным любопытством, не имеющим другой ценности 10%

Определение УПП поможет пациентам в выборе препаратов для использования. 30%

**8б. Какова, по вашему мнению, ценность определения препарата с удлинённым периодом полувыведения?**

Определение УПП устранил существующую путаницу в вопросе о том, какие препараты являются препаратами со стандартным периодом полувыведения, а какие - с удлинённым периодом полувыведения. 65%

Определение УПП поможет плательщикам принимать решения о возмещении расходов 7%

Определение УПП поможет производителям лучше продвигать свои препараты на рынке. 1%

Определение УПП является чисто научным любопытством, не имеющим другой ценности 4%

Определение УПП поможет пациентам в выборе препаратов для использования. 23%

**9. Как вы думаете, какова будет основная проблема безопасности при использовании новых (незаместительных) методов лечения?**

Контроль кровотечений 20%

Тромбоз 55%

Поставки препарата 11%

Антитела к препарату 9%

Аллергические реакции 5%

**10а. Является ли национальный тендер наилучшим способом закупки препаратов?**

Да 61%

Нет 39%

**10б. Является ли национальный тендер наилучшим способом закупки препаратов?**

Да	76%
Нет	24%

**11. Какой из перечисленных ниже сайтов не является социальной сетью?**

Tumblr	0%
Tik Tok	14%
Twitter	0%
Pinterest	2%
Ежедневные новости Гленна	84%

**12. Сколько твитов отправляется ежедневно?**

5 миллионов	0%
50 миллионов	11%
500 миллионов	36%
5 миллиардов	34%
50 миллиардов	20%

**13. При каком условии (условиях) распространённость гемофилии будет равна распространённости гемофилии при рождении?**

Все пациенты учтены и учитываются только один раз	19%
Доступное лечение	0%
Смертность от гемофилии равна смертности общего населения	21%
Все вышеперечисленное	51%
Ничего из вышеперечисленного	10%

**14. Какой диагностический термин скорее всего поможет женщинам с коагулопатиями добиваться улучшения лечения и ухода?**

Симптоматическое носительство	21%
Гемофилия (легкая, умеренная, тяжёлая)	79%

**15. Как вы думаете, что сегодня представляет наибольшую угрозу для пациентов?**

Ингибиторы	20%
Поставка/доступ к средствам лечения	70%
Передача патогенов	2%
Другое	7%

**16. Как вы думаете, что сегодня представляет наибольшую угрозу для безопасности?**

Ингибиторы	84%
Вариантная болезнь Крейцфельда-Якоба	0%
Передача вирусов	0%
Неизвестные патогены	16%

**17. Что, по вашему мнению, сегодня является самой большой угрозой для ПОСТАВОК?**

Цена	82%
Нормативные вопросы	10%
Отсутствие производственных мощностей	2%
Другое	6%

**18. Как вы думаете, когда генная терапия станет коммерчески доступной для пациентов?**

Через один год	31%
Через три года	35%
Через пять лет	35%

**19. Прошедший Всемирный форум:**

Превзошёл ваши ожидания	53%
Соответствует вашим ожиданиям	47%
Не оправдал ожиданий	0%

**Всемирный форум-2019 был проведён при финансовой поддержке компаний:**

**Bayer**

**Roche**

**Spark**

**uniQure**

**Дополнительная поддержка:**

**Héma-Québec**