

Резолюция Совета экспертов по вопросу лабораторной диагностики у пациентов с гемофилией А, получающих препарат эмицизумаб

27 июня 2020 года в Москве состоялся онлайн-совет экспертов по вопросу лабораторной диагностики при применении препарата эмицизумаб у пациентов с гемофилией А.

В Совете экспертов приняли участие:

1. Надежда Ивановна Зозуля (председатель/модератор) — д.м.н., заведующая отделом коагулопатий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва);
2. Надежда Ивановна Коняшина — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва);
3. Татьяна Андреевна Андреева — к.м.н., заведующая Городским центром по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37» (Санкт-Петербург);
4. Нина Ивановна Климова — врач клинической лабораторной диагностики Городского центра по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37» (Санкт-Петербург);
5. Ольга Алексеевна Крашенинникова — врач клинической лабораторной диагностики Городского центра по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37» (Санкт-Петербург);
6. Андрей Николаевич Мамаев — д.м.н., заведующий лабораторией патологии гемостаза КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (Барнаул);
7. Татьяна Юрьевна Полянская — к.м.н., врач-травматолог-ортопед отдела гемофилии и других коагулопатий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва);
8. Вера Владимировна Самойленко — врач клинической лабораторной диагностики ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва);
9. Александр Владимирович Полетаев — руководитель группы клинического гемостаза отдела биофизики и системной биологии, врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва);
10. Екатерина Эдуардовна Шиллер — заведующая отделением гематологии ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница» (Москва);
11. Гили Кенет — руководитель Национального центра лечения гемофилии и Института лечения тромбозов и гемостаза клиники Шеба, профессор кафедры гематологии медицинского факультета им. Саклера Тель-Авивского Университета (Тель-Авив, Израиль).

Лекарственный препарат эмицизумаб, являющийся миметиком фактора свертывания крови VIII (FVIII), был зарегистрирован в Российской Федерации 15 октября 2018 г. для применения в качестве рутинной профилактики в целях предотвращения или снижения частоты кровотечений у пациентов с гемофилией А (наследственный дефицит FVIII) с ингибиторами к FVIII, а 11 декабря 2019 г. — и для пациентов с тяжелой формой гемофилии А (FVIII < 1 %) без ингибиторов к FVIII.

Эмицизумаб включен как в международные, так и в национальные клинические рекомендации по лечению гемофилии А. На основании решения комиссии Минздрава России от 07 ноября 2019 г., рекомендовавшей эмицизумаб к включению в «Перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей», с 2021 г. обеспечение пациентов эмицизумабом будет осуществляться по Программе «14 высокочувствительных нозологий».

Эмицизумаб, являясь миметиком FVIII, выполняет его функцию, однако не имеет с ним структурного сходства и не требует активации тромбином для начала работы. Соответственно, лабораторные тесты, основанные на времени образования фибринового сгустка, одним из составляемых которого является время активации FVIII, при использовании эмицизумаба будут приближены к нормальным или даже завышены. Как следствие, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результаты основанных на нем анализов — клоттинговые тесты для определения титров ингибиторов к FVIII, одноэтапные, основанные на АЧТВ, определение активности FVIII — будут искажаться и их не следует использовать для оценки гемостаза у пациентов, получающих эмицизумаб.

Существует ряд лабораторных тестов, на результаты которых эмицизумаб не влияет: хромогенный анализ для определения титров ингибиторов к FVIII (с использованием бычьих факторов свертывания); тромбиновое время; измерение протромбинового времени; иммунные анализы (например, иммуноферментный анализ, турбидиметрический метод).

Хромогенные анализы активности FVIII могут проводиться с использованием 2 различных наборов

реагентов: набор с человеческими и набор с бычьими коагуляционными белками. Наборы, в которых используются человеческие факторы свертывания, чувствительны к эмицизумабу, таким образом, определяемая в этом случае FVIII-прокоагулянтная активность приблизительно соответствует гемостатической активности, обеспечиваемой эмицизумабом. Наборы, в которых используются бычьи факторы свертывания, нечувствительны к эмицизумабу (не измеряют его активность) и их можно использовать для контроля активности эндогенного или введенного FVIII.

Эмицизумаб не имеет структурного сходства или гомологичных последовательностей с FVIII и соответственно не индуцирует и не усиливает образование прямых ингибиторов к FVIII. Поскольку эмицизумаб сохраняет активность в присутствии ингибиторов к FVIII, следовательно, как уже было сказано выше, при использовании клоттинговых тестов Бетесда для определения функционального ингибирования FVIII будут наблюдаться ложноотрицательные результаты. Для измерения титра ингибитора к FVIII у пациентов, получающих эмицизумаб, следует использовать тест Бетесда с использованием хромогенного анализа на основе бычьего FVIII, который не чувствителен к эмицизумабу и будет достоверным.

Согласно результатам программы клинических исследований HAVEN и инструкции по применению, регулярный мониторинг концентрации эмицизумаба в крови пациентов не требуется. Однако ее определение необходимо в случае появления клинических признаков снижения эффективности эмицизумаба, что может быть обусловлено развитием антител к препарату, недостаточной приверженностью пациента лечению, несоблюдением рекомендованной частоты введения и дозировок. Концентрация эмицизумаба может быть определена с помощью специальным образом откалиброванного одностадийного метода с применением калибратора, производимого компанией R2 Diagnostics (США), не зарегистрированного в России в настоящее время. Кроме того, по сообщению профессора Г. Кенет о концентрации эмицизумаба в крови можно косвенно судить по АЧТВ. Известно, что на фоне терапии эмицизумабом значения АЧТВ приближаются к нормальным, когда концентрация препарата в плазме крови достигает 2–5 мкг/мл (что не является концентрацией, необходимой для терапевтического эффекта), а затем выходят на плато и не опускаются ниже нижней границы нормы (21 с). Соответственно, удлинение АЧТВ также может свидетельствовать о недостаточной эффективности препарата.

Экспертами были обсуждены приведенные выше данные, текущая сложившаяся в стране практика, опыт зарубежных коллег, представленный профессором Г. Кенет из Израиля, клинические ситуации, при которых могут потребоваться те или иные измерения параметров гемостаза, влияние полученных результатов на тактику ведения пациентов с гемофилией А.

Учитывая перспективы широкого внедрения эмицизумаба с 2021 г., особенности лабораторных показателей у пациентов, находящихся на терапии эмицизумабом, а также накопленный клинический опыт, Советом экспертов был рассмотрен вопрос организации лабораторной диагностики при применении препарата эмицизумаб у больных гемофилией А.

Совет экспертов принял следующие решения:

1. С 2021 г. необходимо внедрить определение активности FVIII, наличия и титра ингибитора FVIII хромогенным методом с использованием бычьих компонентов.
2. Проводить определение активности FVIII, наличия и титра ингибитора FVIII хромогенным методом с использованием бычьих компонентов в референсных лабораториях на базе государственных медицинских учреждений.
3. Определить минимальный перечень лабораторий (с возможностью последующего расширения списка), которые будут оснащены необходимым оборудованием и реагентами для проведения хромогенного анализа активности FVIII, наличия и титра ингибитора к FVIII хромогенным методом с использованием бычьих компонентов; провести обучение персонала.
4. Среди клинических ситуаций, при которых может потребоваться проведение вышеупомянутых исследований, выделить следующие:
 - проведение хирургических вмешательств;
 - купирование серьезных и жизнеугрожающих кровотечений в условиях стационара;
 - в рамках ежегодного мониторинга коагулограммы, предписанного действующими национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению гемофилии.

5. Для подтверждения комплаентности пациента и исключения наличия антител к эмицизумабу при снижении эффективности препарата в среднесрочной перспективе после 2021 г. необходимо внедрение хромогенного метода с использованием человеческих компонентов и метода измерения концентрации эмицизумаба с использованием специальным образом откалиброванного одностадийного метода.

Председатель/модератор



Н.И. Зозуля