

## Резолюция Совета экспертов, посвященного актуальным вопросам терапии пациентов с гемофилией А фактором свертывания крови VIII с пролонгированным периодом полувыведения (МНН – эфмороктоког альфа)

*Для цитирования:* Резолюция Совета экспертов, посвященного актуальным вопросам терапии пациентов с гемофилией А фактором свертывания крови VIII с пролонгированным периодом полувыведения (МНН – эфмороктоког альфа). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):102–3.

**Resolution of the Expert council on current issues in the treatment of patients with hemophilia A with clotting factor VIII with prolonged half-life (INN – Efmorotocog alfa)**

*For citation:* Resolution of the Expert council on current issues in the treatment of patients with hemophilia A with clotting factor VIII with prolonged half-life (INN – Efmorotocog alfa). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):102–3.

**25 августа 2020 г. состоялся Экспертный совет, в ходе которого обсуждались вопросы эффективности и безопасности препарата фактора крови VIII (эфмороктоког альфа) с пролонгированным периодом полувыведения и применение его в клинической практике для лечения пациентов с гемофилией А.**

### В совещании приняли участие 10 экспертов:

- Румянцев Александр Григорьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва;
- Зозуля Надежда Ивановна, д.м.н., заведующая отделом коагулопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Москва;
- Андреева Татьяна Андреевна, к.м.н., заведующая Городским центром по лечению больных гемофилией, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», г. Санкт-Петербург;
- Момот Андрей Павлович, д.м.н., профессор, директор Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Барнаул;
- Вдовин Владимир Викторович, к.м.н., врач-гематолог ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва;
- Петров Виктор Юрьевич, д.м.н., врач-гематолог ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва;
- Перина Фарид Галимовна, врач-гематолог ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург;
- Жарков Павел Александрович, д.м.н., врач-гематолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва;
- Полянская Татьяна Юрьевна, к.м.н., с.н.с. отдела гемофилии и других коагулопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Москва;
- Зоренко Владимир Юрьевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела гемофилии и других коагулопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Москва.

В ходе Экспертного совета были рассмотрены данные клинических исследований и клинический опыт реальной практики применения препарата эфмороктоког альфа, зарегистрированного в январе 2020 г. в России для лечения и профилактики кровотечений у пациентов с гемофилией А.

Эфмороктоког альфа – рекомбинантный фактор свертывания крови VIII с пролонгированным периодом полувыведения (rFVIIIFc), производимый с помощью человеческой клеточной линии. Эфмо-

роктоког альфа так же, как и эндогенный фактор VIII, участвует во внутреннем механизме свертывания крови. Увеличение периода полувыведения эфмороктокога альфа по сравнению с эндогенным фактором VIII происходит посредством связывания Fc-домена препарата с неонатальным Fc-рецептором, который экспрессируется в течение всей жизни и представляет собой часть естественного пути защиты Ig от лизосомной деградации путем повторного включения данных белков в циркуляцию в плазме крови [1–3].

Фармакокинетика, безопасность и эффективность препарата эфмороктоког альфа для профилактики кровотечений у взрослых и детей с гемофилией А были оценены в 2 международных исследованиях, с продолжением наблюдения в объединенном исследовании после их завершения [4–6].

Применение препарата у взрослых позволило достичь медианы периода полувыведения 19 ч с его увеличением в 1,5 раза по сравнению со стандартным рекомбинантным фактором VIII. При оценке эффективности у взрослых были отмечены уменьшение медианы годовой частоты всех кровотечений до 1,6, а спонтанных – до 0, купирование эпизодов кровотечений одной инъекцией у 87,3 % и двумя – у 97,8 % пациентов [4, 6].

При оценке эффективности препарата эфмороктоког альфа при профилактическом лечении у детей было отмечено уменьшение медианы годовой частоты всех кровотечений до 0 в возрасте 6 лет и младше и до 2 в возрасте 6–12 лет, а спонтанных – до 0 в обеих группах. Купирование эпизодов кровотечений проводилось одной инъекцией у 87,3 % и двумя – у 93 % детей [5].

В обоих исследованиях медиана частоты инъекций составила 2 раза в неделю, а медиана потребления фактора была < 100 МЕ/кг/нед. При длительном наблюдении не зарегистрировано развития ингибиторов на фоне терапии препаратом эфмороктоког альфа у ранее леченных пациентов [4–6].

Очень важно оценить применение препарата в реальной клинической практике после его регистрации. Анализ данных обсервационного исследования показал, что применение препарата эфмороктоког альфа позволяет достичь снижения годовой частоты кровотечений на 50 %, количества инъекций – на 31 %, потребления препарата – на 16 % по сравнению со стандартными рекомбинантными факторами VIII [7].

Отдельно был рассмотрен вопрос о национальных клинических рекомендациях по лечению гемофилии в различных странах. Так, в рекомендациях Великобритании указаны критерии препарата с пролонгированным периодом полувыведения: увеличение периода полувыведения в 1,3 раза и более и снижение частоты инъекций по сравнению со стандартными факторами VIII [8]. В рекомендациях Всемирной федерации гемофилии показаниями к назначению препаратов с пролонгированным периодом полувыведения являются: неэффективность профилактики препаратами со стандартным периодом полувыведения (сохранение спонтанных кровотечений  $\geq 1$ ) и выявление поражения суставов у молодых пациентов. Необходимо отметить, что оценка уровня препарата с пролонгированным периодом полувыведения на основе Fc-домена в крови не требует применения нестандартных методов и может проводиться как одностатистическим, так и хромогенным анализом [9].

На основании обсуждения участники Совета экспертов решили:

1. Основываясь на данных проведенных исследований, внедрение в российскую клиническую практику и национальные клинические рекомендации препаратов с пролонгированным периодом полувыведения является актуальным.

2. Необходимо разработать локальные критерии для назначения препаратов с пролонгированным периодом полувыведения в целях улучшения результатов терапии у пациентов с недостаточным эффектом от текущего лечения.

3. Опубликовать резолюцию заседания Совета экспертов в газете «Педиатрия сегодня» и в «Российском журнале детской гематологии и онкологии».

Резолюция принята единогласно.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Инструкция по медицинскому применению препарата Элоктейт (эфмороктоког альфа) ЛП-006034. [Электронный ресурс]: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения 17.08.2020). [Instructions for the medical use of the drug Eloctate (Efmoroctocog alfa) LP-006034. [Electronic resource]: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (appeal date 17.08.2020). (In Russ.)].
- McCue J., Kshirsagar R., Selvitelli K., Lu Q., Zhang M., Mei B., Peters R., Pierce G.F., Dumont J., Raso S., Reichert H. Manufacturing process used to produce long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Biologicals* 2015;43(4):213–9. doi: 10.1016/j.biologicals.2015.05.012.
- Rath T., Baker K., Dumont J.A., Peters R.T., Jiang H., Qiao S.-W., Lencer W.I., Pierce G.F., Blumberg R.S. Fc-fusion proteins and FcRn: structural insights for longer-lasting and more effective therapeutics. *Crit Rev Biotechnol* 2015;35(2):235–54. doi: 10.3109/07388551.2013.834293.
- Powell J.S., Josephson N.C., Quon D., Ragni M.V., Cheng G., Li E., Jiang H., Li L., Dumont J.A., Goyal J., Zhang X., Sommer J., McCue J., Barbetti M., Luk A., Pierce G.F. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in haemophilia A patients. *Blood* 2012;119(13):3031–7. doi: 10.1182/blood-2011-09-382846.
- Young G., Mahlangu J., Kulkarni R., Nolan B., Liesner R., Pasi J., Barnes C., Neelakantan S., Gambino G., Cristiano L.M., Pierce G.F., Allen G. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015;13(6):967–77. doi: 10.1111/jth.12911.
- Nolan B., Mahlangu J., Pabinger I., Young G., Konkle B.A., Barnes C., Nogami K., Santagostino E., Pasi K.J., Khoo L., Winding B., Yuan H., Fruebis J., Rudin D., Oldenburg J. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the treatment of severe haemophilia A: Final results from the ASPIRE extension study. *Haemophilia* 2020;26(3):494–502. doi: 10.1111/hae.13953.
- Scott M., Wall C., Xiang H. et al. Within-patient and matched-pair comparison of real-world outcomes in patients using rFVIII and rFVIII-Fc prophylaxis, in the UK. Presented at EAHAD 2020. Poster 073.
- Rayment R., Chalmers E., Forsyth K., Gooding R., Kelly A.M., Shapiro S., Talks K., Tunstall O., Biss T.; British Society for Haematology. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2020. doi: 10.1111/bjh.16704.
- Srivastava A., Santagostino E., Dougall A., Kitchen S., Sutherland M., Pipe S.W., Carcao M., Mahlangu J., Ragni M.V., Windyga J., Llinás A., Goddard N.J., Mohan R., Poonnoose P.M., Feldman B.M., Lewis S.Z., van den Berg H.M., Pierce G.F.; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3<sup>rd</sup> edition. *Haemophilia* 2020. doi: 10.1111/hae.14046.