

## Нужен творческий поход

**Российские новости.** В ходе рабочей поездки во Владимирскую область Президент РФ Дмитрий Медведев посетил биотехнологический центр «Генериум», который получил статус резидента фонда «Сколково». Дмитрий Медведев осмотрел лаборатории и пообщался со специалистами. На сегодняшний день предприятие разрабатывает и производит препараты для лечения инфаркта, диагностики туберкулеза, рассеянного склероза, болезней крови, а в ближайшее время здесь планируют приступить к клиническим испытаниям лекарств от онкологических заболеваний.

Научно исследовательский центр (ООО «НаучТехСтрой Плюс»\*) — является Российским технопарком не имеющего аналогов в России, проект был реализованным благодаря совместной деятельности ОАО «Фармстандарт» и группы отечественных фармацевтических компаний. Научно исследовательский центр устроен таким образом, что для специалистов и обслуживающего персонала созданы все необходимые условия для раскрытия своего научного потенциала и комфортабельного проживания, на территории кроме производственных помещений, расположился жилой квартал для сотрудников и их семей, рассчитанный на 600 человек. Планируется расширение перечня резидентов Технопарка за счет венчурных и старт-ап компаний в самое ближайшее время.

После визита, состоялось заседание комиссии при Президенте Российской Федерации по модернизации и технологическому развитию экономики России. В приветственном слове глава государства поделился с собравшимися своими впечатлениями от увиденного. «Это вообще хорошая иллюстрация к предстоящему разговору. Потому что всегда приятно, когда у тебя на глазах возникает что-то принципиально новое. А то, что мы видим здесь, это мировой уровень. И это очень важно. Даже с учетом того, что значительная часть молодежи, которая здесь работает, талантливая нашей молодежи, она работала или в других местах, или за границей. Но нашла в себе силы и желание приехать сюда трудиться»- Дмитрий Медведев.

В настоящее время на заводе биотехнологического центра «ГЕНЕРИУМ» выпускается первый отечественный рекомбинантный VII фактор свертывания крови – Коагил-VII. В настоящее время проводятся клинические исследования в рамках регистрации VIII и IX рекомбинантных факторов свертывания крови, которые позволят силами отечественного производителя обеспечить потребность государства в препаратах для лечения больных гемофилией, а также выйти на внешний рынок и экспортировать данные препараты.

**Международные новости.** В Риме состоялся Пятый ежегодный конгресс Европейской ассоциации гемофилии и сопутствующих расстройств - ЕАГСР (European Association for Haemophilia and Allied Disorders – ЕАНAD),

### ***Как подавить ингибитор?***

Одним из центральных вопросов съезда, собравшего почти 800 специалистов, была проблема ингибиторов при гемофилии А и В. Можно ли контролировать факторы риска их появления? Какова оптимальная стратегия подавления выработки ингибиторов? Переливание какого фактора свертывания крови является оптимальным - рекомбинантного или плазматического? Эти вопросы рассматривались как на сателлитных симпозиумах, так и на научных сессиях.

Выступление М. Макриса (M. Makris, Великобритания) было посвящено Европейской базе данных побочных реакций у больных с наследственными расстройствами системы свертывания крови (The European Haemophilia Safety Surveillance System – EUNASS). В Европе насчитывается 402 центра гемофилии, из которых 64 участвуют в данном проекте, стартовавшем в 2008 г. Побочные реакции включают аллергические реакции, передаваемые при трансфузии инфекции, возникновение ингибиторов, тромбозов, злокачественных заболеваний и смерть. В базу данных включены все больные с гемофилией А и В, тяжелой болезнью фон Виллебранда, дефицитом фибриногена и факторов II, V, VII, X, XIII или альфа-2 антиплазмина. За два года было отмечено 408 побочных реакций, в том числе 95 случаев появления ингибиторов и 47 тромбозов. Частота появления ингибиторов у ранее нелеченых больных составила 25% при применении рекомбинантных и 27% - плазматических концентратов, но плазматические концентраты переливались очень небольшому числу больных. Ежегодная частота ингибиторов у ранее леченых больных составила 2,3 на 1000 человек. Основными причинами смерти были заболевания печени и внутричерепные кровоизлияния.

На сессии также прозвучали выступления от рабочих групп Европейской ассоциации гемофилии и сопутствующих расстройств (ЕАГСР), где обсуждался, в частности, вопрос о базах данных генетических мутаций при гемофилии. Существующие базы данных имеют структурные различия. Как их можно объединять? Кому принадлежат эти данные? Нужно ли получать согласие больных на хранение подобной информации? Что делать с уже имеющимися данными, полученными без согласия больных?

Доклад Флоры Пейванди (F. Peyvandi, Италия) был посвящен эпидемиологии и ведению редких расстройств свертывания крови. Какие расстройства считать редкими? В

Европе и США на этот вопрос отвечают по-разному. Согласно европейскому определению, редким считается заболевание, которое поражает 1 человека из 2 тыс. Предполагаемое число носителей редких болезней в Европе равняется 30 миллионам. Наследственный дефицит белков плазмы, участвующих в свертывании крови, имеется у 65 тыс. европейцев. Из них 3-5% приходится на редкие расстройства свертывания крови (в основном, представленные гемофилиями и болезнью фон Виллебранда). Была предпринята попытка создать регистр редких расстройств свертывания крови и установить пороговые значения активности факторов свертывания, связанных с появлением кровоизлияний.

### **RODIN заставил задуматься**

Президент ЕАГСР Пьер Мануччи (P. Manucchi, Италия) рассказал об исследовании SIPPET (survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers), которое должно ответить на вопрос об оптимальном источнике заместительной терапии при дефиците VIII фактора свертывания (FVIII). Появление ингибиторов является мультифакторным событием, поэтому подход к профилактике их появления также должен быть мультимодальным. Рекомбинантный FVIII может быть более иммуногенным вследствие посттрансляционных модификаций (например, гликозилирования и сульфилирования), неспособности «свободного» FVIII связывать фактор фон Виллебранда (VWF), отсутствия иммуносупрессивных молекул (таких как TGFβ). Лабораторные, экспериментальный и клинические данные свидетельствуют о том, что рекомбинантный FVIII, не содержащий VWF, является более иммуногенным по сравнению с плазматическим FVIII, который VWF содержит. Однако если принять во внимание дизайн исследований, их длительность и частоту тестирования на ингибитор, то различия между применением рекомбинантных и плазматических факторов окажутся статистически недостоверными.

Таким образом, есть неопределенность (equipoise) в отношении предпочтительного источника FVIII. Для ее разрешения проводится международное (23 страны, 5 континентов) рандомизированное проспективное исследование SIPPET. Планируется набрать 300 нелеченых или минимально леченых детей моложе 6 лет с тяжелой гемофилией А (FVIII:C <1%), у которых имеется риск развития ингибитора FVIII. Половина из них до 50 раз (exposure days – EDs) будет получать рекомбинантный FVIII, а другая половина - плазматический FVIII. В настоящее время рандомизировано 164 ребенка.

Существует две стратегии ведения гемофилии – профилактическое лечение и лечение по требованию (on demand). Предпочтение отдается первой, поскольку это

позволяет существенно увеличить продолжительность жизни больных гемофилией и улучшить ее качество (см. «МГ» №3 от 18.01.2012). Однако вопрос, когда начинать профилактику, остается открытым. Для изучения влияния дозы, кратности и времени начала профилактики путем введения FVIII на частоту появления ингибитора у ранее нелеченых больных с тяжелой гемофилией А было проведено исследование RODIN. О его результатах рассказала Марийке ван ден Берг (M. van den Berg, Нидерланды). В нем участвовало более 600 больных тяжелой гемофилией А из 29 гематологических центров. Профилактика была начата у 412 больных. В 32% появился ингибитор. Самый короткий период между однократным введением FVIII (1 ED) и развитием ингибитора составил 7 дней. Ранняя профилактика никак не влияла на частоту развития ингибитора. Однако после 20 введений (20 EDs) профилактика ассоциировалась с меньшей частотой развития ингибитора у больных низким риском мутаций FVIII. При высоком риске мутаций профилактика была бесполезной.

### **В поисках персонального гемостатика**

Гемостаз и его нарушения обычно оцениваются по времени образования сгустка, но эта методика имеет ряд ограничений. В настоящее время существуют тесты интегральной оценки общего гемостатического потенциала. Роли глобальных коагуляционных тестов при гемофилии и других расстройствах свертывания был посвящен доклад Ешим Дарго (E. Dargaud, Франция). Процесс образования тромбина и формирования фибринового сгустка может быть оценен с помощью 1) тромбозластографии (ТЭГ), 2) анализа формы кривой аЧТВ (активированного частичного тромбопластинового времени) и 3) теста генерации тромбина (ТГТ).

ТЭГ является многообещающим методом для оценки лечения кровоизлияний или мониторинга шунтирующей терапии, однако пока не решена проблема стандартизации данного метода и интерпретации получаемых результатов. То же самое относится к аЧТВ. Докладчик подробно остановилась на преимуществах ТГТ при гемофилии. Этот показатель может служить суррогатным маркером достижения гемостаза при применении шунтирующей терапии, например, для прогнозирования различной реакции на введение рекомбинантного FVIIa и FEIBA, что имеет большое значение для подбора оптимальной дозы гемостатического препарата у больных гемофилией в пред- и послеоперационном периоде. Предлагается трехэтапный протокол индивидуального подбора шунтирующего лечения: 1) определение индивидуальной минимально эффективной дозы шунтирующего препарата *in vitro*; 2) оценка выбранной дозы *ex vivo*; 3) мониторинг шунтирующей терапии при кровотечении или во время операции. Данный протокол апробирован на 10 хирургических вмешательствах у 6

больных гемофилией. Однако для корреляции параметров ТГТ с клиническими результатами *in vivo* необходимы мультицентровые КИ. Методика ТГТ может также применяться для индивидуализированного лечения гемофилии при появлении ингибитора.

Таким образом, выбор лечения и профилактики кровотечения у людей с дефектом коагуляции определяется сочетанием нескольких параметров, таких как величина риска кровоизлияния, предыдущие клинические реакции, а также побочные эффекты применяемого гемостатика. В эпоху персонализированной медицины с помощью ТГТ теоретически можно подобрать оптимальный препарат и разработать наиболее эффективную тактику гемостаза.

Для достижения антиген-специфической толерантности к FVIII проводится индукция иммунной толерантности (ИИТ). К. Гай (С. Нау, Великобритания) рассказал на съезде о Международном исследовании ИИТ. По данным регистров и ранее проведенных КИ успех ИИТ отмечается при начальном титре ингибитора < 10 БЕ/мл и пиковом историческом титре < 100-200 БЕ/мл. Нет доказательств, что у таких больных увеличение дозы вводимого FVIII влияет на исходы. Низкодозная ИИТ может сопровождаться снижением морбидности и экономит значительные средства. Так ли это на самом деле, было призвано выяснить международное исследование, которое было досрочно прекращено. Из 67 больных, которые были рандомизированы и достигли конечной точки (успеха или неудачи ИИТ), у 47 (70%) появилась иммунная толерантность (успех ИИТ, определяемый как восстановление нормальной фармакокинетики), в 17 случаях (25%) ее не было (неудача ИИТ, определяемая как невозможность достичь толерантности в течение 33 мес. либо как невозможность 20% уменьшения титра ингибитора); в оставшихся 5% отмечался частичный ответ (стабильный клинический ответ на FVIII без подъема ингибитора в анамнезе, но при отсутствии нормальной фармакокинетики).

Согласно британским рекомендациям 2012 г., подход к ИИТ должен быть прагматическим. Рекомендуется не приступать к ИИТ, пока титр ингибитора не будет <10 БЕ. ИИТ начинается с дозы 100-200 МЕ/кг/сут, которая повышается при возникновении сильного кровотечения. Как только титр ингибитора становится отрицательным, доза вводимого концентрата снижается до поддержания минимальной 1% суточной концентрации FVIII. При ухудшении фармакокинетики или кровотечении доза увеличивается. При низком титре ингибитора рекомендуется низкодозная ИИТ.

### **Терапевтические сироты**

Рандомизированные КИ (РКИ) при гемофилии проводятся редко. В чем тут дело? В своей лекции Альфонсо Иорио (А. Iorio, Канада) представил обзор дизайна КИ в данной области. В случае редких заболеваний классический дизайн КИ сопряжен со значительными трудностями, такими как малая популяция больных, гетерогенность расстройств, недостаточное знание естественного течения болезни, размытость критериев оценки исходов (биомаркеры обычно отсутствуют) и т.д. Для лечения редких болезней применяются т.н. сиротские (орфанные) препараты (orphan drugs). За последние 20 лет треть всех одобренных для клинического применения препаратов являются орфанными, причем после принятия в 1983 г. Акта об орфанных лекарствах (Orphan Drugs Act), эти препараты быстрее получали одобрение FDA. Что касается гемофилии, то тут нужны контролируемые исследования. Что может быть контролем? Плацебо, активное лечение, отсутствие лечения, другая доза препарата. Контроль также может быть внешним (например, историческим). Даже небольшие контролируемые РКИ могут дать очень ценную информацию. Как писал Сомерсет Моэм, романисту «не нужно съесть целую овцу, чтобы узнать вкус баранины: достаточно съесть одну отбивную».

В Европе разрешение на клиническое применение новых препаратов выдает Европейское агентство по лекарствам (EMA), в США - Агентство по контролю над пищей и лекарствами (FDA). Подходы двух организаций различаются. Этим различиям была посвящена отдельная сессия. Доклады Луиса Аледорта (L.Aledort, США), транслировался из Америки с помощью интернета (webcast). Почему, спрашивает Аледорт, оба агентства озабочены только эффективностью и безопасностью гемостатических препаратов, но не их экономической доступностью. Почему рекомбинантные FVIII, уже четверть века находящиеся на рынке, так дороги? Этично ли рандомизировать больных в группу лечения по требованию (on demand)? Как проводить КИ при редких расстройствах свертывания (при дефиците FXI и FXII)? Какое количество больных является в таких случаях достаточным? Каковы маркеры гемостаза? Будут ли суррогатные маркеры лучше, чем пробы фактора? Какова роль молекул длительного действия? Чего мы хотим достичь? Для кого? В какой обстановке?

Тему продолжила Елена Сантагостино (E.Santagostino, Италия). Отсутствие гармонизированного подхода обоих агентств может приводить к неправильной клинической дозировке, поскольку действие препарата *in vitro* может не отражать, например, период его полувыведения. План исследования, как правило, сначала включает возрастающее число ранее леченых взрослых, затем детей, и, наконец, ранее нелеченых больных. Прежде чем начать новое КИ, необходимо иметь данные о фармакокинетике, безопасности и эффективности у части испытуемых субъектов, что представляется

проблематичным из-за малой популяции больных и жесткого графика визитов и забора крови на анализ. В результате выдача лицензии на клиническое использование препарата затягивается. Безопасность препарата в отдаленном периоде может быть оценена только в постмаркетинговых исследованиях.

Сессия завершилась выступлением Кристофа Мале (C. Male, Австрия), посвященным анализу рекомендаций ЕМА по клиническим испытаниям препаратов FVIII и FIX с точки зрения педиатра. Дети, утверждает Мале, являются «терапевтическими сиротами», поскольку большинство лекарств на них не испытывалось. От 50 до 90% необходимых детям лекарств назначается off label. Они не должны лечиться как маленькие взрослые. У них иная фармакокинетика и фармакодинамика, другие побочные реакции, и поэтому выше риск ошибки в дозировке, отсутствия эффективности и непредвиденных осложнений. Но КИ у детей затруднены из-за этических соображений и правовых проблем, негативного отношения общества к их проведению, редкости заболеваний, сложности самих КИ, а также их экономической непривлекательности. Как сказано в преамбуле предлагаемых Евросоюзом «Правил регуляции использования медицинской продукции в педиатрии» (2004), «с точки зрения общественного здоровья и этики несомненно предпочтительнее проверять лекарства в безопасных и контролируемых условиях КИ, [...] нежели продолжать ежедневные «эксперименты на детях» в связи с тем, что такие лекарства никогда не были разработаны и оценены для использования у детей». ЕМА были разработаны Рекомендации по клиническому исследованию рекомбинантных и плазматических концентратов FVIII и FIX для лечения и профилактики гемофилии А и В. Препарат FVIII может быть одобрен для применения у ранее нелеченых больных, если имеются данные о его эффективности и безопасности, полученные от 50 ранее нелеченых больных. Для одобрения препарата FIX достаточно 20 ранее нелеченых больных. А как быть при дефиците FV, спросил Пьер Мануччи? Ведь достаточного количества больных с этой редкой патологией мы никогда не наберем. Тут необходим творческий подход, включающий постмаркетинговые исследования и изучение фармакокинетики.

Таким образом, ответы на ключевые вопросы лечения больных гемофилией могут быть получены только путем научных исследований, в том числе проведения международных РКИ. О новых полученных результатах мы узнаем на следующем, Шестом конгрессе ЕАГСР, который состоится в феврале 2013 г. в Варшаве.

Б.Лихтерман, Рим - Москва