

Нефакторная заместительная терапия гемофилии: прогресс уже сегодня

8 октября 2018 г. в Киеве состоялась пресс-конференция общественной организации «Ассоциация гематологов Украины» на тему «Можно ли жить с гемофилией так, как всем?», освещающая вопросы состояния методов диагностики, лечения и реабилитации пациентов с гемофилией в Украине.



Участники пресс-конференции отметили, что в настоящее время наиболее труднопреодолимым осложнением терапии гемофилии является выработка аллогенных антител против FVIII или FIX — явление, отмечаемое приблизительно у трети больных с гемофилией А. Наличие ингибиторов делает заместительную терапию недостаточно или вовсе неэффективной, из-за чего риск ухудшения состояния и смерти пациентов возрастает до неприемлемых показателей. Это одна из наиболее актуальных проблем, с которой сталкиваются специалисты, занимающиеся лечением гемофилии. Помимо сверхвысоких доз факторов свертывания и препаратов обходного пути, применяемых для лечения или профилактики кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии, все больший интерес вызывает новый класс лекарственных средств (ЛС), действие которых основано на способности повышать активность свертывания крови посредством замещения функции недостающих факторов. Первым представителем этого класса препаратов стал эмицизумаб, ознаменовавший новую эру в лечении при гемофилии А.

Первый среди первых

Эмицизумаб (АСЕ910) является химерным биспецифическим гуманизированным антителом, направленным на FIXa и FX, которое имитирует кофакторную функцию FVIII. Это антитело связывается одним участком с ферментом FIXa, другим — с FX, размещая их пространственно в наиболее подходящем положении и таким образом стимулируя активацию FIXa и катализированного FX, а также образование теназы. Однако, несмотря на существование такого механизма, необходимо подчеркнуть, что FVIII и эмицизумаб значительно отличаются друг от друга по аффинности, регуляции, топологии и способности стимулировать активность FIXa. Уже в процессе экспериментов на приматах АСЕ910 подтвердил потенциал в предотвращении кровотечений при гемофилии. *Ex vivo* установлено, что эмицизумаб сокращал активированное парциальное тромбопластиновое время и повышал пиковые значения выработки тромбина в зависимости от дозы. Каких-либо серьезных побочных эффектов не выявлено.

Надежды оправдались и в ходе открытого нерандомизированного исследования с повышением дозы фазы I, результаты которого опубликованы в 2016 г. В ходе дальнейших наблюдений установлен профиль безопасности эмицизумаба: сообщения о случаях тромбоза эмболии отсутствовали полностью, также в ходе исследования в крови участников не выявлено нейтрализующих антител против эмицизумаба.

Далее были опубликованы результаты открытого многоцентрового рандомизированного исследования III фазы HAVEN 1, в котором принимали участие 109 взрослых пациентов с ингибиторной формой гемофилии А. В ходе этого исследования определен показатель частоты эпизодов кровотечений в пересчете на год — 2,9 случая (95%

ДИ 1,7–5,0) у пациентов, рандомизированных в группу профилактики эмицизумабом. В контрольной группе, не получавшей какого-либо профилактического лечения, этот показатель составил 23,3 случая (95% ДИ 12,3–43,9), что соответствует 87% достоверной разнице в пользу эмицизумаба.

При первом анализе частоты событий установлено, что профилактика с помощью эмицизумаба приводила к уменьшению числа кровотечений, требовавших медицинской помощи, на 79% по сравнению с профилактикой препаратами обходного пути. Побочное действие эмицизумаба проявлялось тромботической микроангиопатией у 3 пациентов и другими событиями тромботического характера у 2 участников исследования, что связано с кумулятивной дозой активированного концентрата протромбинового комплекса (аКПК) >100 Е/кг/24 ч, требовавшейся для лечения при значительных кровотечениях. В случае монотерапии эмицизумабом или комбинированной терапии эмицизумаб + рекомбинантный активированный FVII побочные эффекты, кроме ожидаемых и хорошо изученных ранее, отсутствовали полностью. Увеличение числа тромботических событий объясняется тем, что активность биспецифического антитела зависит главным образом от количества продуцируемого FIXa (аКПКFIXa). Для снижения риска развития тромботических событий производитель представил рекомендации относительно применения комбинации эмицизумаб + аКПК. В результате тромботические явления в подавляющем большинстве случаев разрешались без существенных последствий для пациента. В ходе базового клинического исследования III фазы HAVEN 2 (20 участников в возрасте 2–12 лет с ингибиторной формой гемофилии А) получены промежуточные результаты: у 87% участников, получавших профилактику эмицизумабом, эпизоды кровотечений, требующих факторной терапии, полностью отсутствовали.

В ходе анализа частоты событий выявлено, что у одного и того же пациента профилактика с помощью эмицизумаба обеспечивала уменьшение числа эпизодов кровотечения, требовавших медицинского вмешательства, на 99% по сравнению с предшествующей стандартной терапией факторами свертывания, включая препараты обходного пути. Такое снижение наблюдалось и в группах предшествующего профилактического лечения, и в группах, принимающих терапию по требованию до включения в HAVEN 2. Эти результаты подтверждены в ходе обновленного анализа данных. Не выявлено дополнительных негативных данных по безопасности.

Статус принципиально нового ЛС

В ноябре 2017 г. эмицизумаб был одобрен FDA под торговым наименованием Гемлибра (Hemlibra) для применения при ингибиторной форме гемофилии А. Американский регулятор признал новый препарат как терапию прорыва: потенциал этого ЛС, основанный на имитации функции FVIII, а не на его замещении, позволяет эффективно предупреждать кровотечения у всех пациентов с этой формой гемофилии. В октябре 2018 г. Гемлибра одобрена FDA для профилактического лечения гемофилии А у неингибиторных пациентов.

Эмицизумаб стимулирует выработку тромбина независимо от степени дефицита фактора VIII. Эмицизумаб имеет продолжительный период полувыведения, что позволяет увеличить интервалы между введением препарата от 1 раза в неделю до 1 раза в месяц. Подкожное введение дополнительно повышает комплаенс и качество жизни пациентов. В ЕС и Украине эмицизумаб разрешен к применению у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А.

Пресс-служба «Украинского медицинского журнала»