

## Реакция ЕКГ на публикацию результатов исследования SIPPET

### Что такое исследование SIPPET?

Исследование SIPPET (Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers, — «Изучение ингибиторов у детей, которым вводили плазматические препараты») — это рандомизированное клиническое исследование, в котором сравнивали частоту возникновения ингибиторов к фактору VIII среди пациентов младшего возраста, ранее не получавших лечение (РНП) плазматическим фактором VIII с содержанием фактора Виллебранда либо рекомбинантным фактором VIII. Данное исследование проводилось с 2010 по 2014 гг. с вовлечением пациентов из 42 центров гемофилии в 14 странах Африки, Азии, Южной и Северной Америк и Европы. Результаты были недавно опубликованы в научном журнале *New England Journal of Medicine* (Peyvandi F. et al. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 2054–2064). Число пациентов, принявших участие в исследовании, составило 251, из которых 125 получали плазматический фактор VIII, который содержал фактор Виллебранда, и 126 получали рекомбинантный фактор VIII. Ингибитор развился у 29 из 125 пациентов, принимавших плазматическим фактор VIII (из которых у 20 пациентов ингибиторы имели высокий титр) и у 47 из 126 пациентов, принимавших рекомбинантный фактор VIII (из которых у 30 пациентов ингибиторы имели высокий титр). Кумулятивная частота возникновения всех ингибиторов составила 26,8 процентов для плазматического фактора VIII и 44,5 процентов для рекомбинантного фактора VIII. Кумулятивная частота возникновения ингибиторов с высоким титром составила 18,6 процентов для плазматического фактора VIII и 28,4 процентов для рекомбинантного фактора VIII. Таким образом, использование рекомбинантного фактора VIII было связано с увеличенной на 87 процентов частотой возникновения ингибиторов, по сравнению с использованием плазматического фактора VIII, и было связано с увеличенным на 69 процентов риском ингибиторов с высоким титром, чем при использовании плазматического фактора VIII. В данном исследовании сравнивались два класса концентратов (плазматические с содержанием фактора Виллебранда и рекомбинантные), и никаких выводов относительно рисков, связанных с конкретными торговыми названиями, сделано не было.

Рандомизированное исследование — это исследование, в котором пациентов распределяют между исследуемыми группами случайным образом, что устраняет возможность систематических отклонений результатов. Считается, что такие исследования обеспечивают наивысший уровень доказательности (1-й уровень). Исследование SIPPET является единственным рандомизированным исследованием, в котором учтен данный момент. Результат, показавший, что пациенты, которые получали плазматический фактор VIII, содержащий фактор Виллебранда, имеют более низкую частоту возникновения ингибиторов по сравнению с пациентами, которые получали рекомбинантный фактор VIII, не является совершенно неожиданным. Несколько ранее проведенных обсервационных (проводимых в режиме наблюдения) исследований и нерандомизированных клинических



исследований позволили предположить, что у РНП, получающих рекомбинантные препараты, может быть повышен риск развития ингибитора. Однако, исследование SIPPET было специально разработано и проведено с целью получения окончательного ответа на длительные и противоречивые дебаты по этому вопросу.

### **Каковы возможные последствия для методов лечения?**

**Важно подчеркнуть, что данное исследование имеет практические последствия только для начального лечения ранее не леченных пациентов (РНП) с тяжелой гемофилией А до, суммарно, 50 дней введения (ДВ).** Считается общепринятым, что этот период является наиболее рискованным периодом для развития ингибитора. Количество дней введения не всегда равнозначно количеству введений препарата, поскольку отображает количество дней, в течение которых пациент получает лечение, а не количество инъекций. Например, если ребенок получает переливание фактора VIII дважды в день, в течение трех последовательных дней, для лечения мышечного кровотечения или после небольшой операции, число дней введения равняется трем. Большинство пациентов младшего возраста с тяжелой гемофилией, у которых проводится профилактика, достигают порога в 50 ДВ к возрасту двух или трех лет. Нет нужды пересматривать терапию у пациентов старшего возраста или у взрослых, которые уже получили лечение в течение начального периода 50 дней введения, характеризующегося наибольшим риском. Также это исследование не будет иметь практических последствий для всех пациентов с гемофилией В (также известной как болезнь Кристмаса). Ранее никогда не возникало предположений о повышенном риске развития ингибитора при использовании рекомбинантного фактора IX, поэтому в исследование SIPPET были включены только пациенты с гемофилией А.

Ингибиторы – это антитела в крови, которые инактивируют вводимый фактор VIII. Кровотечения у пациентов с ингибитором не обязательно возникают чаще, но обычно они не поддаются лечению обычными препаратами фактора VIII. Чаще всего, кровотечение у пациентов с ингибитором можно остановить только с помощью альтернативных средств, известных как шунтирующие препараты: к примерам таких препаратов относятся FEIBA® и NovoSeven®. Ингибиторы исчезают у примерно 70% пациентов после длительного курса регулярного введения высоких доз фактора VIII, данный эффект известен как иммунная толерантность. У некоторых пациентов с низкими уровнями ингибиторов антитела могут исчезать самопроизвольно за время от нескольких недель до нескольких месяцев без какого-либо специального лечения. Хорошо известно, что лечение пациентов с ингибитором может быть чрезвычайно дорогостоящим, и использование шунтирующих агентов и индукции иммунной толерантности может быть недоступно в странах с ограниченными экономическими ресурсами. Согласно опросу ЕКГ в 2015 г., только 19 из 37 принявших в нем участие европейских стран имели доступ к терапии по индукции иммунной толерантности для всех людей, которые в ней нуждались, и еще 8 стран имели частичный доступ.

Очевидно, что публикация данного важного исследования вызовет дискуссию по всему миру среди врачей, занимающихся лечением гемофилии, а также в среде профессиональных организаций. Существует значительное число возможностей для лечения РНП, и ЕКГ не считает, что будет достигнуто универсальное согласие относительно путей дальнейшего развития. Исследование SIPPET было направлено исключительно на

изучение риска развития ингибиторов, однако во время принятия решения о лечении РНП необходимо учитывать и другие факторы. Отсутствие риска передачи вирусных инфекций, находящихся в крови, всегда являлось основным преимуществом рекомбинантных факторов. Хотя риск передачи вирусов ВИЧ или гепатита С при использовании современных препаратов крови отсутствует, также нет гарантии того, что с ними не будут передаваться вирусы, которые могут появиться в ближайшие годы, или такие патогены, как прионы.

Очень вероятно, что многие врачи будут рекомендовать использование плазматических препаратов фактора VIII, содержащих фактор Виллебранда (VWF) в течение начальных 50 дней введения, с последующим переходом на какую-либо торговую марку рекомбинантного фактора VIII. С учетом результатов исследования SIPPET, это является вполне обоснованным вариантом. Определенно, это является наиболее разумным вариантом в странах с ограниченными экономическими ресурсами, где развитие ингибитора у пациентов младшего возраста может иметь очень серьезные отрицательные последствия. Такой подход позволяет лишь минимизировать риск развития ингибитора, но не устраняет его полностью: как указано выше, развития ингибитора можно ожидать у одного из каждых четырех пациентов, получающих плазматический препарат фактора VIII. При выборе плазматического препарата, необходимо иметь в виду, что в исследовании SIPPET изучалось влияние только плазматических препаратов, содержащих кроме фактора VIII фактор Виллебранда. Данное исследование не дает доказательств относительно подобного положительного эффекта высокоочищенных препаратов фактора VIII, содержащих только фактор VIII.

С другой стороны, некоторые врачи могут посчитать, что отсутствие риска переноса патогенов является более важным фактором, и по-прежнему будут применять рекомбинантные препараты фактора VIII для лечения новых РНП. Смешанный подход, также отстаиваемый некоторыми специалистами, предполагает использование плазматических продуктов для начального лечения небольшого количества РНП, у которых предполагается повышенный риск развития ингибиторов, при этом будут продолжать применяться рекомбинантные препараты для всех прочих РНП. Факторы риска развития ингибиторов, которые уже были установлены в предыдущих исследованиях, включают определенный генотип (генетические аномалии, являющиеся первопричиной гемофилии), история развития ингибиторов у близких родственников (например, у старших братьев) и принадлежность к афро-карибской этнической группе.

Мы надеемся, что специалисты будут советоваться с национальными членскими организациями, и пациенты будут вовлечены в процесс разработки национальных руководств относительно данной проблемы, а также рассчитываем, что каждый врач будет обсуждать данную проблему с родителями РНП младшего возраста.

### **Каковы возможные последствия для клинических исследований?**

В последние годы было разработано значительное число новых рекомбинантных продуктов фактора VIII, включая несколько препаратов с увеличенным периодом полувыведения. Некоторые из них уже получили разрешение регуляторных органов на клиническое применение на основании предоставленных удовлетворительных данных, полученных для взрослых пациентов и подростков. Однако, клинические испытания таких препаратов у РНП были начаты только недавно, и во время набора пациентов в такие

исследования необходимо учитывать результаты исследования SIPPET. ЕКГ считает, что продолжения таких исследований является важным, и результаты исследования SIPPET не должны оттолкнуть родителей от участия их детей в таких исследованиях. Возможно, что для некоторых из таких новых продуктов уже доказана меньшая иммуногенность, чем для распространенных препаратов. Учитывая ограниченное число РНП, было бы очень желательным вовлечение как можно большего числа таких пациентов в формальные проспективные клинические испытания и/или исследования по фармаконадзору.

#### **Выводы:**

Возможные методы лечения РНП с дефицитом фактора VIII в каждой стране должны пройти тщательную оценку ключевыми специалистами по гемофилии. Врачам необходимо коллегиально принять во внимание точку зрения по данному вопросу национальной пациентской организации по гемофилии, в дополнение к исчерпывающему обсуждению различных методов лечения с родителями детей с гемофилией, которые ранее не получали лечение.

В странах, где рекомбинантный фактор VIII является стандартным лечением, возможные варианты лечения РНП включают:

- продолжение лечения рекомбинантным фактором VIII;
- лечение РНП плазматическим фактором VIII, содержащим VWF;
- лечение РНП плазматическим фактором VIII, содержащим VWF, в течение начальных 50 дней введения с последующим лечением рекомбинантным фактором VIII;
- использование плазматического фактора VIII, содержащего VWF, в течение начальных 50 дней введения только у РНП, для которых предполагается значительно повышенный риск развития ингибитора.