

ПРОРЫВНОЙ ГЕМОЛИЗ КАК АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИИ (РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ)

BREAKTHROUGH HEMOLYSIS AS A CHALLENGING ISSUE IN TARGETED THERAPY OF PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA (RESOLUTION OF EXPERT PANEL)

НОВОСТИ/
NEWS

ЭКСПЕРТЫ:

1. Ирина Александровна Вилюм — ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, член отделения ISPOR, член Ассоциации специалистов в области оценки технологии здравоохранения, г. Санкт-Петербург.
2. Мария Алексеевна Виноградова — канд. мед. наук, руководитель отделения репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии, НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, г. Москва.
3. Татьяна Семеновна Капорская — канд. мед. наук, руководитель отделения гематологии, Областная клиническая больница, г. Иркутск.
4. Татьяна Семеновна Константинова — канд. мед. наук, руководитель отделения гематологии, Областная клиническая больница № 1, г. Екатеринбург.
5. Александр Дмитриевич Кулагин — д-р мед. наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург.
6. Галина Борисовна Кучма — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии и эндокринологии, Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург.
7. Елена Алексеевна Лукина — д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения орфанных заболеваний, НМИЦ гематологии, г. Москва.
8. Елена Алексеевна Михайлова — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения, НМИЦ гематологии, г. Москва.
9. Валентина Захаровна Молостова — заместитель главного врача по терапии, клинический руководитель отделения гематологии и химиотерапии, Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.И. Сергеева, г. Хабаровск.
10. Вадим Вадимович Птушкин — д-р мед. наук, профессор, заместитель главного врача по гематологии, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, г. Москва.
11. Ольга Дмитриевна Сердюк — руководитель отделения гематологии, Краевой клинический онкологический диспансер № 1, г. Краснодар.

20 декабря 2019 г. в Москве состоялся совет экспертов, в ходе которого ведущие специалисты обсудили актуальную проблему прорывного внутрисосудистого гемолиза на фоне современной таргетной терапии пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) с целью дальнейшего улучшения результатов лечения в России. Собранию совета экспертов предшествовало дистанционное анкетирование специалистов по реальной клинической практике длительной антикомплементарной терапии ПНГ.

В совещании приняли участие гематологи федеральных и региональных центров: Мария Алексеевна Виноградова, Татьяна Семеновна Капорская, Татьяна Семеновна Константинова, Александр Дмитриевич Кулагин, Галина Борисовна Кучма, Елена Алексеевна Лукина, Елена Алексеевна Михайлова, Валентина Захаровна Молостова, Вадим Вадимович Птушкин, Ольга Дмитриевна Сердюк, а также специалист в

области оценки технологий здравоохранения Ирина Александровна Вилюм.

Советом экспертов были рассмотрены следующие аспекты патогенетической терапии ПНГ:

- причины недостаточной эффективности таргетной терапии ПНГ;
- проблема прорывного внутрисосудистого гемолиза на фоне современной терапии ПНГ;
- клинико-экономические последствия прорывного гемолиза у пациентов с ПНГ, получающих терапию экулизумабом;
- клиническая тактика в случае прорывного гемолиза и возможные пути улучшения таргетного контроля гемолиза при ПНГ.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) является редким клональным заболеванием крови, харак-

теризуется хроническим внутрисосудистым гемолизом, костномозговой недостаточностью, угрожающими жизни тромбозами и другими тяжелыми осложнениями.

С 2012 г. в России современным методом терапии внутрисосудистого гемолиза при ПНГ является использование экулизумаба, представляющего собой гуманизированное моноклональное антитело против C5-компонента системы комплемента. Длительность лечения экулизумабом у ряда больных ПНГ в России превышает 7 лет.

По данным отечественных и зарубежных публикаций, около $\frac{1}{3}$ пациентов с ПНГ имеет лишь субоптимальный ответ на терапию экулизумабом. Основной вклад в недостаточную эффективность экулизумаба при ПНГ вносят следующие причины и механизмы: прорывной внутрисосудистый гемолиз, экстравазкулярный гемолиз (опсонизация эритроцитов с фенотипом ПНГ за счет активного связывания фрагментов C3 и последующее повышенное разрушение эритроцитов в селезенке и печени) и нарушения кроветворения (недостаточность костного мозга, клональная эволюция).

Накопленный опыт антикомплемментарной терапии позволил включить в новую редакцию «Клинических рекомендаций по диагностике и лечению ПНГ» следующие термины.

- **ПРОРЫВНОЙ ГЕМОЛИЗ** — это утрата контроля внутрисосудистого гемолиза, в т. ч. с развитием гемолитического криза, на фоне регулярной патогенетической терапии ПНГ.
- **ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ ПРОРЫВНОЙ ГЕМОЛИЗ (ФК)** развивается у пациентов с индивидуальными параметрами снижения концентрации экулизумаба за 1–4 дня до очередного введения препарата в поддерживающей фазе.
- **ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЙ ПРОРЫВНОЙ ГЕМОЛИЗ (ФД)** связан с комплемент-активирующими состояниями (инфекции, операции, беременность и др.) и может развиваться у любого пациента.

Эксперты, представляющие федеральные центры и крупные регионы России, обсудив результаты проведенного анкетирования, а также опираясь на современные данные НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова о долгосрочной эффективности терапии экулизумабом, сделали следующие выводы.

- В реальной клинической практике **до 30 % пациентов с ПНГ имеют субоптимальный контроль гемолиза** и нуждаются в коррекции терапевтической тактики.
- **ФК прорывной гемолиз** является частой причиной недостаточной эффективности экулизумаба при ПНГ.
- **До 15 % пациентов с ПНГ демонстрируют ФК прорывной гемолиз.** Коррекция лечения в этом случае предполагает сокращение интервала между введениями стандартной дозы 900 мг экулизумаба до 10–12 дней или увеличение дозы до 1200 мг каждые 14 дней. Уменьшение интервала между введениями до 12–10 дней остается более доступной опцией в реальной клинической практике (у каждого второго пациента возникает необходимость сокращения интервала), но создает ряд неудобств в связи с графиком инфузий препарата. Данная тактика позволяет добиться контроля прорывного гемолиза не у всех пациентов, у

около 30 % больных требуется увеличение дозы до 1200 мг. У небольшой группы пациентов с ФК/ФД прорывным гемолизом (~10 %) приходится одновременно сокращать интервал и повышать дозу экулизумаба до 1200–1500 мг.

Эксперты наблюдали развитие симптомов и осложнений при возникновении прорывного гемолиза (утомляемость, слабость, боль в животе, эпизоды острого повреждения почек, тромбозы). До 50 % пациентов, по мнению экспертов, нуждаются в гемотрансфузиях в связи с прорывным гемолизом. В ряде регионов из-за ограниченного доступа к экулизумабу нет возможности ни увеличить дозу, ни сократить интервал. В таких случаях потребность в гемотрансфузиях повышается. Прорывной гемолиз зачастую требует госпитализации пациентов в стационар и назначения дополнительной терапии для стабилизации состояния.

Эксперты приняли во внимание результаты фармакоэкономического анализа последствий прорывного гемолиза у пациентов с ПНГ, получающих терапию экулизумабом, подготовленного на кафедре клинической фармакологии и доказательной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. При моделировании распространенности ПНГ и учете текущих показаний патогенетическая терапия экулизумабом в России, в т. ч. с использованием биоаналога, требует значительных средств бюджета — до 13,5 млрд рублей в год. Показано, что коррекция терапии при развитии прорывного гемолиза (увеличение дозы, сокращение интервалов между введениями или одновременное использование подобных приемов) закономерно влечет за собой рост затрат на патогенетическую терапию в 1,8 раза в расчете на 1 пациента. Для снижения издержек предложено начинать коррекцию терапии с увеличения дозировки экулизумаба как более экономичного подхода и только при сохранении случаев прорывных гемолизом использовать тактику сокращения интервалов. Дополнительно отмечено, что использование пролонгированного ингибитора C5-компонента комплемента, отличного по фармакокинетическим характеристикам, может быть способом решения проблем, связанных с экономическими последствиями развития эпизодов прорывного гемолиза при терапии экулизумабом. Эксперты рекомендовали продолжить изучение этого вопроса и провести дополнительный анализ.

Принимая во внимание актуальность проблемы прорывного гемолиза и развитие таргетного контроля гемолиза при ПНГ, эксперты обсудили результаты ключевых клинических исследований нового пролонгированного ингибитора C5-компонента комплемента равулизумаба по сравнению с экулизумабом у взрослых пациентов с ПНГ и пришли к следующим выводам.

1. В случае ФК прорывного гемолиза может быть рекомендовано использование **пролонгированного ингибитора комплемента** для улучшения таргетного контроля внутрисосудистого гемолиза и профилактики развития угрожающих жизни осложнений ПНГ.
2. **Равулизумаб может быть рекомендован для лечения ПНГ** у 10–15 % пациентов, испытывающих ФК прорывной гемолиз. Равулизумаб сохраняет эффективность, равную экулизумабу, при более редком режиме введения (1 раз в 2 мес.). Он быстро (к концу первой инфузии) и стойко ($C5 < 0,5$ мкг/мл) ингибирует свободный C5 на протяжении 52-недельного периода. В исследованиях равулизумаба не зарегистрированы случаи ФК прорывного гемолиза, связанные с уровнем

свободного C5 $\geq 0,5$ мкг/мл, а перевод пациентов с экулизумаба на равулизумаб привел к существенному уменьшению частоты ФК прорывного гемолиза, что, вероятно, обусловлено улучшением контроля свободного C5. Редкие события ФД прорывного гемолиза на фоне лечения равулизумабом связаны с развитием инфекции. Эффективное лечение инфекции купирует эпизод и не приводит к отказу от лечения.

3. **Равулизумаб может быть рекомендован к включению** в «Клинические рекомендации по диагностике и лечению ПНГ» с момента регистрации в России.
4. **Терапия равулизумабом может служить индивидуальным показанием** к назначению в следующих клинических группах пациентов: работающие пациенты, профессиональная деятельность которых не позволяет регулярные пропуски работы (каждые 14 дней); пациенты, проживающие на отдаленных территориях, что резко затрудняет проведение внутривенных инфузий каждые 14 дней; пациенты с отсутствием или резко затрудненным венозным доступом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Птушкин В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Онкогематология. 2014;9(2):20–8. doi: 10.17650/1818-8346-2014-9-2-20-28.

[Kulagin AD, Lisukov IA, Ptushkin VV, et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Oncohematology. 2014;9(2):20–8. doi: 10.17650/1818-8346-2014-9-2-20-28. (In Russ)]

2. Kulagin A, Klimova O, Rudakova T, et al. Benefits and limitations of long-term eculizumab treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Real-world data from large cohort study in Russia. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2018;132:2589. doi: 10.1182/blood-2018-99-120139.

3. De Fontbrune F, De Latour R. Ten years of clinical experience with eculizumab in patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Semin Hematol. 2018;55(3):124–9. doi: 10.1053/j.seminhematol.2018.04.001.

4. Lee JW, de Fontbrune FS, Lee LWL, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. Blood. 2019;133(6):530–9. doi: 10.1182/blood-2018-09-876136.

5. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. Blood. 2019;133(6):540–549. doi: 10.1182/blood-2018-09-876805.

6. Hill A, Piatek CI, de Latour RP, et al. Breakthrough Hemolysis in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Ravulizumab: Results of a 52-Week Extension from Two Phase 3 Studies. Blood. 2019;134(Suppl 1):952. doi: 10.1182/blood-2019-128929.

