

# Октофактор



Первый отечественный рекомбинантный препарат фактора свертывания крови VIII для лечения больных гемофилией А

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева  
Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Гемофилия – редкое заболевание с показателем заболеваемости 1 случай на 10 000 мальчиков. Теоретические расчеты по количеству больных гемофилией в мире впервые провел в 1975 г. А. Merritt<sup>[1]</sup>. Используя методику его расчетов, можно получить следующие данные. Численность населения РФ, по данным Федеральной службы государственной статистики, на начало 2013 г. составляла 143 869 800 человек<sup>[2]</sup>. Если принять, что мужское население составляет приблизительно 50%, то в РФ должно быть 71 684 900 лиц мужского пола. Исходя из известных частотных характеристик заболевания, в РФ должно быть 7 100 больных гемофилией А и 1 420 больных гемофилией В, т.е. всего 8 520 больных гемофилией.

Часто возникает вопрос: насколько выгодно фармацевтическим компаниям производить препараты для небольшого числа больных? Казалось бы, совсем не выгодно, но это только на первый взгляд. Прежде всего, разработка нового лекарственного средства, его производство, проведение клинических исследований – это всегда движение вперед. Во многих странах государство принимает участие в производстве лекарственных препаратов путем софинансирования, предоставления налоговых льгот и других преференций. Не говоря уже о гуманной миссии помощи больным, нуждающимся в пожизненном лечении.

Лечение гемофилии неразрывно связано с появлением новых лечебных возможностей и препаратов. Интерес представляет история создания препаратов и их применение. Каждое десятилетие ознаменовалось появлением новых препаратов для лечения гемофилии (рис. 1). Реальная помощь больным гемофилией началась с 1930 г., когда применили переливание цельной крови.

Понимание того, что факторы свертывания крови находятся в плазме, привело к переливанию в лечебных целях цельной плазмы, свежезамороженной плазмы, а позднее – криопреципитата (с 1964 г.). В дальнейшем были разработаны плазматические концентраты факторов свертывания крови (с 1968 г.) и проделан большой путь по их очистке от примесей, инактивации и элиминации вирусных агентов. Наконец, в 90-е годы XX века появилась возможность получения рекомбинантных факторов свертывания крови.

Следует отметить еще один важный факт. Для того чтобы ввести больному гемофилией 2000 МЕ фактора свертывания крови VIII (FVIII) необходимо внутривенно перелить 4000 мл цельной крови, или 2000 мл плазмы, или 400 мл криопреципитата, или 20 мл концентрата FVIII 1-го поколения, или 5 мл препарата FVIII, полученного с помощью рекомбинантной технологии – rFVIII (см. рис. 1).

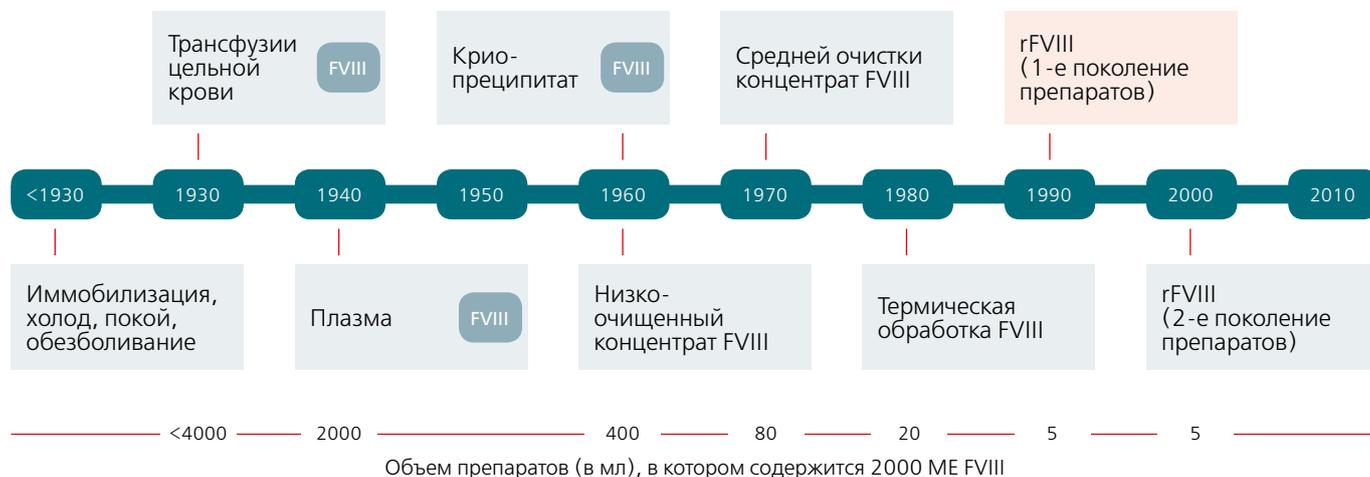


Рис. 1. Эволюция лечения гемофилии

Развитие рекомбинантной ДНК-технологии получения белков позволило наладить производство различных препаратов, в том числе и факторов свертывания крови. Основными преимуществами рекомбинантных факторов свертывания крови являются: независимость производства от донорской плазмы, высокая степень очистки, позволяющая получить специфическую активность более 1000 МЕ на 1 мг белка, и абсолютная вирусная безопасность.

Процесс производства современных рекомбинантных факторов свертывания крови очень сложен и предусматривает последовательную смену нескольких стадий (рис. 2).

Прежде всего выделяют ген человека, кодирующий синтез дефицитного FVIII или FIX. Затем встраивают ДНК дефицитного фактора в ядро клеток лабораторного животного (например, в ядро клеток яичников китайского хомячка), продуцирующих фактор. Следующий этап включает замораживание и хранение клеток, продуцирующих рекомбинантный фактор. После размораживания клетки помещают в специальный биореактор, в котором происходит выделение rFVIII или rFIX из клеток в питательный раствор. Затем проводят очистку полученного белка с помощью различных методов, в том числе методом хроматографии. Может быть предусмотрено несколько ступеней очистки. Для обеспечения максимальной безопасности препарата в последнее время в процесс производства введена ультрафильтрация через нанофильтры.

Технологический процесс производства рекомбинантного препарата занимает длительное время. На производство одной партии препарата Когенэйт ФС® («Байер», США), например, уходит 265 дней.

На сегодняшний день в России зарегистрировано большое количество препаратов для лечения гемофилии, как полученных из плазмы доноров, так и с помощью рекомбинантной ДНК-технологии (см. таблицу). Плазматические препараты высокого качества и в количестве, достаточном для лечения больных гемофилией, в РФ никогда не выпускались. В Гематологическом научном центре (ГНЦ) РАМН (ныне ГНЦ Минздрава России, Москва) были разработаны и в ограниченном количестве выпускались плазматические препараты – Агемфил А и Агемфил В. В связи с этим многие

Рис. 2. Схема технологического процесса производства rFVIII

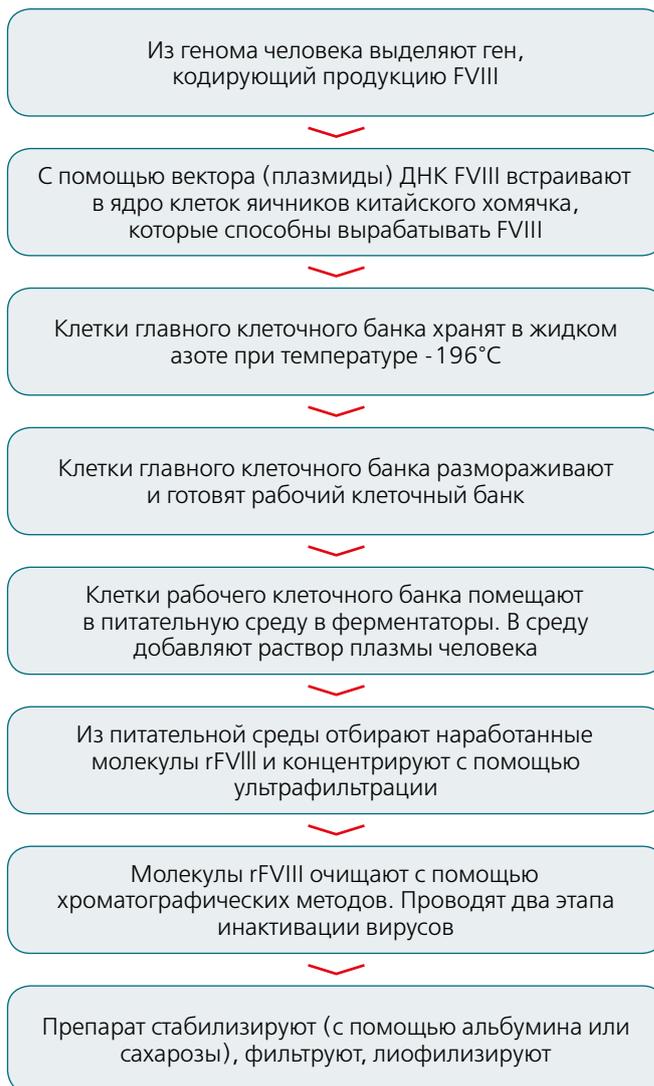


Таблица. Зарегистрированные в РФ препараты для лечения гемофилии

| Источник получения препарата         | Препараты FVIII для лечения гемофилии А   | Препараты FIX для лечения гемофилии В   | Препараты для лечения ингибиторной гемофилии                       |
|--------------------------------------|---|---|--|
| <b>Плазма доноров</b>                | Агемфил А (ГНЦ, Россия)<br>Бериате® («CSL Behring»)<br>Вилате® («Октафарма»)<br>Гемоктин («Биотест»)<br>Гемофил М® («Бакстер»)<br>Иммунат® («Бакстер»)<br>Козйт ДВИ® («Байер»)<br>Октанат® («Октафарма»)<br>Эмоклот ДИ® («Кедрион») | Агемфил В (ГНЦ, Россия)<br>Аймафикс АИ® (Кедрион)<br>Иммунин® (Бакстер)<br>Мононайн® («CSL Behring»)<br>Октанайн® («Октафарма») | ФЕЙБА® («Бакстер»)<br>Уман-комплекс® («Кедрион»)                   |
| <b>Рекомбинантная ДНК-технология</b> | Когенэйт ФС® («Байер»)<br>Рекомбинат® («Бакстер»)<br>Адвейт® («Бакстер»)<br>Октофактор (ЗАО «ГЕНЕРИУМ», Россия)   | Иннонафактор (ЗАО «ГЕНЕРИУМ», Россия)   | НовоСэвен® («Ново Нордиск»)<br>Коагил-VII (ЗАО «ГЕНЕРИУМ», Россия) |

десятилетия плазматические препараты для лечения больных гемофилией приходилось покупать за рубежом. В России также не выпускались и рекомбинантные препараты для лечения больных гемофилией, хотя сама ДНК-технология была известна в стране и использовалась для производства некоторых препаратов, таких как инсулин, эритропоэтин, колониестимулирующие факторы, некоторые гормоны и т. д.

Впервые в России выпуск рекомбинантных препаратов для лечения больных гемофилией был налажен ЗАО «ГЕНЕРИУМ». В очень сжатые сроки, буквально за несколько лет, ЗАО «ГЕНЕРИУМ» удалось разработать и выпустить rFVIIa (эптаког альфа, Коагил-VII) для лечения больных с ингибиторной гемофилией (2010 г.), rFVIII-BDD (мороктоког альфа, Октофактор) для лечения больных гемофилией А (2012 г.) и rFIX (нонаког альфа, Иннонафактор) для лечения больных гемофилией в 2013 г. (см. таблицу). Таким образом, на сегодняшний день ЗАО «ГЕНЕРИУМ» – единственная компания в мире, которая выпускает полную линейку рекомбинантных препаратов для лечения больных гемофилией.

«ГЕНЕРИУМ» – проект по созданию научно-исследовательского центра и современного биотехнологического производственного предприятия, выпускающего генно-инженерные препараты с полным технологическим циклом – от культивирования продуцентов до готовой лекарственной формы.

Цель проекта «ГЕНЕРИУМ» – обеспечение здравоохранения РФ современными генно-инженерными лекарственными препаратами отечественного производства для диагностики и лечения тяжелых и социально значимых заболеваний.

### Октофактор – rFVIII с удаленным В-доменом.

В ходе I фазы клинического исследования, выполненного в ГНЦ Минздрава России, были изучены фармакокинетические свойства, переносимость и безопасность препарата Октофактор после однократного внутривенного введения разных доз препарата (10, 25, 50 и 60 МЕ/кг) больным с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А. В исследование были включены 12 мужчин в возрасте от 24 до 57 лет. Исследование показало, что Октофактор хорошо переносился, введение препарата в изучаемых дозах не сопровождалось развитием нежелательных явлений, токсическими, тромбогенными, иммуногенными и аллергизирующими реакциями<sup>[3]</sup>.

Основываясь на результатах I фазы клинического исследования препарата Октофактор, было проведено рандомизированное, многоцентровое клиническое исследование эффективности препарата Октофактор в сравнении с препаратом Октанат у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А II–III фазы. Исследование проводили в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.), Федеральным законом РФ от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и другими действующими нормативно-правовыми документами, с соблюдением всех правил современной доказательной медицины. Каждый пациент до начала исследования получил информационный листок пациента с описанием исследования и дал добровольное письменное подтверждение своего согласия на участие в нем.

Исследование проводили на базе трех центров – ГНЦ Минздрава России (главный исследователь – проф. В.Ю. Зоренко), Городской поликлиники №37 Санкт-Петербурга (главный исследователь – канд. мед. наук Т.А. Андреева) и НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной

терапии Самарского государственного медицинского университета Минздрава России (главный исследователь – проф. И.Л. Давыдкин).

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности препарата Октофактор в сравнении с препаратом Октанат в профилактике (1-я часть) и лечении (2-я часть) кровотечений у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А.

Октанат® («Октафарма», Австрия) – плазматический препарат FVIII – в качестве препарата сравнения был выбран в связи с отсутствием на российском рынке оригинального препарата мороктокога альфа. Также на выбор препарата сравнения повлиял тот факт, что Октанат включен в Национальный стандарт РФ и широко используется для лечения больных гемофилией А в России.

В каждой части исследования участвовали 18 взрослых ранее леченных больных (100 и более дней введения препаратов FVIII) с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А, которые никогда не имели ингибиторов к FVIII. Согласно рандомизации больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (n = 9) получала Октофактор, 2-я группа (n = 9) – Октанат. С целью профилактики кровотечений препарат (Октофактор или Октанат) вводили внутривенно струйно медленно (в течение 2–5 мин.) в разовой дозе  $30 \pm 5$  МЕ/кг каждые 48 ч. Для купирования возникающих кровотечений разовую дозу и кратность введения препарата рассчитывали с учетом тяжести и локализации кровотечения и необходимого повышения активности FVIII по общепринятой формуле<sup>[4, 5]</sup>.

Профилактическое лечение предотвращает развитие кровотечений и уменьшает их тяжесть, поэтому основным критерием эффективности препаратов в 1-й части исследования являлась частота кровотечений за период наблюдения, дополнительными критериями – тяжесть возникших кровотечений, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и активность FVIII до и через 30 мин. после введения препарата в сравнении с нормальными значениями. За 26 нед. у пациентов 1-й группы было зарегистрировано 38 эпизодов кровотечений, из них 4 (10,5%) тяжелых, 22 (57,9%) среднетяжелых, 12 (31,6%) легких. У пациентов 2-й группы было зарегистрировано 50 эпизодов кровотечений, из них 10 (20%) тяжелых, 38 (76%) среднетяжелых, 2 (4%) легких. Таким образом, кровотечения во 2-й группе были более тяжелыми, различия оказались статистически значимым ( $p = 0,002$ ). Среднее количество кровотечений у пациентов 1-й группы составило  $4,22 \pm 8,59$ , у пациентов 2-й группы –  $5,56 \pm 9,44$ . Через 30 мин. после введения обоих препаратов происходили статистически значимые ( $p < 0,05$ ) снижение и нормализация АЧТВ и повышение активности FVIII. Средняя длительность эпизодов кровотечений у пациентов 1-й группы оказалась меньше, чем у пациентов 2-й группы ( $1,32 \pm 0,74$  против  $2,04 \pm 1,6$  дня;  $p = 0,007$ ). В 1-й группе также были меньше среднее количество введений препарата для купирования геморрагических эпизодов ( $1,32 \pm 0,7$  против  $2,36 \pm 2,2$ ;  $p = 0,001$ ) и средняя оценка степени выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале – ВАШ ( $3,19 \pm 2,1$  против  $5,39 \pm 2,28$  балла;  $p < 0,001$ ). Оценка эффективности препаратов по основному и дополнительным критериям показала, что Октофактор в дозах 25–35 МЕ/кг эффективен для профилактики кровотечений у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А, результаты его применения сопоставимы с результатами использования препарата Октанат<sup>[6]</sup>.

Во 2-й части исследования (лечение по требованию) основным критерием эффективности препаратов являлось количество введений препарата для купирования одного

Рис. 4. Динамика обеспеченности препаратами FVIII (в МЕ на душу населения в год) в РФ с 2002 по 2013 гг.



эпизода кровотечения с учетом его степени тяжести, дополнительными критериями – количество введений препарата для купирования кровотечений за весь период наблюдения, среднее количество препарата для купирования одного эпизода кровотечения, степень выраженности болевого синдрома по ВАШ. Оценка эффективности препаратов по основному и дополнительным критериям показала, что Октофактор в стандартных дозах эффективен для остановки кровотечений у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А, результаты его применения сопоставимы с результатами использования препарата Октанат<sup>[7]</sup>.

Исследование II–III фазы также показало, что использование препарата Октофактор с целью профилактики и по требованию для остановки возникших кровотечений было таким же безопасным, как и применение препарата Октанат, и не сопровождалось токсическими, тромбогенными, иммуногенными и аллергическими реакциями<sup>[6, 7]</sup>.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что новый отечественный препарат Октофактор по эффективности и безопасности сопоставим с плазматическим препаратом Октанат и его можно использовать как для купирования геморрагических эпизодов, так и для профилактического лечения больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А.

Дальнейшее использование препарата Октофактор позволит:

- расширить выбор препаратов для лечения больных гемофилией А; активно использовать импортозамещающие технологии;

- избежать незапланированной смены препаратов и, таким образом, снизить риск развития ингибиторной формы гемофилии;
- решить вопрос обеспечения пациентов одним препаратом при терапии индукции иммунной толерантности.

На рис. 4 представлена динамика роста обеспеченности препаратами FVIII в РФ в период с 2002 по 2013 г. В РФ, начиная с 2005 г., отмечается неуклонный рост закупки препаратов для заместительной терапии гемофилии А. Отрадно, что в последние годы большой вклад в этот процесс внесла и отечественная компания – ЗАО «ГЕНЕРИУМ».

Всемирная федерация гемофилии (World Federation of Hemophilia – WFH) предложила оценивать доступность заместительной терапии для больных гемофилией с помощью количества международных единиц (МЕ) препаратов, закупаемых органами здравоохранения на душу населения в год. Была предложена и оценочная шкала: 0–1 МЕ – борьба больного за выживание; 1–3 МЕ – функциональная независимость больного; 3–6 МЕ – целостность суставов; 5–7 МЕ – полная интеграция больного в общество. Дальнейшая перспектива развития заместительной терапии гемофилии в нашей стране связана с разработкой и выпуском отечественных препаратов пролонгированного действия, с увеличением доли рекомбинантных препаратов, с замещением импортных препаратов отечественными в рамках Государственной программы «ФАРМА 2020» («Концепция Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации до 2020 года «200 отечественных препаратов»).

## Литература

1. Merritt A.D. Population genetics and hemophilia--implications of mutation and carrier recognition. Ann N Y Acad Sci. 1975;240:121-31.
2. [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/afc8ea004d56a39ab251f2bafc3a6fce](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/afc8ea004d56a39ab251f2bafc3a6fce).
3. Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В., Кудлай Д.А., Борозинец А.Ю. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Октофактор (результаты I фазы клинического исследования у больных гемофилией А). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2013;12(2):30-37.
4. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
5. Протокол ведения больных. Гемофилия. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2006;3:18-74.
6. Давыдкин И.Л., Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Куртов И.В., Носкова М.С., Гусякова О.А., Мишин Г.В., Северова Т.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В., Борозинец А.Ю. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2013;12(3):29-37.
7. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Куртов И.В., Авдошина М.С., Гусякова О.А., Мишин Г.В., Северова Т.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В., Борозинец А.Ю. Эффективность и безопасность препарата Октофактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 2-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2013;12(4):31-37.