

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-140-144



Для цитирования: Резолюция Совета экспертов «Нерешенные проблемы таргетной терапии пароксизмальной ночной гемоглобинурии в России». Онкогематология 2023;18(3):140–4. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-140-144

For citation: Resolution of the Expert Council “Unsolved problems of targeted therapy for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Russia”. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(3):140–4. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-140-144

Резолюция Совета экспертов «Нерешенные проблемы таргетной терапии пароксизмальной ночной гемоглобинурии в России»

24 июня 2023 г., Санкт-Петербург

24 июня 2023 г. в Санкт-Петербурге состоялся Совет экспертов, в ходе которого ведущие специалисты в области гематологии обсудили текущие достижения и ответили на ряд нерешенных вопросов таргетной терапии пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) в целях дальнейшего улучшения результатов лечения в России.

В ходе Совета экспертов были рассмотрены следующие аспекты таргетной терапии ПНГ:

- критерии субоптимального ответа пациентов с ПНГ на терапию ингибиторами 5-го компонента комплемента (C5);
- эффективность и безопасность применения пэгцетакопла при ПНГ у пациентов с недостаточной эффективностью ингибиторов C5-компонента комплемента;
- вопросы вакцинации перед началом терапии ингибиторами комплемента и возможности проведения лечения пэгцетакоплом в домашних условиях.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое приобретенное клональное неопухоловое гематологическое заболевание, характеризующееся внутрисосудистым гемолизом, опосредованным комплементом (с гемоглобинурией или без нее), дисфункцией костного мозга и повышенным риском тромботических и органных осложнений [1].

В 2004 г. для лечения ПНГ было разработано гуманизированное моноклональное антитело против 5-го компонента системы комплемента (C5) — экулизумаб, который продемонстрировал не только эффективное подавление внутрисосудистого гемолиза, но и значительное повышение продолжительности и качества жизни пациентов с ПНГ. В России экулизумаб доступен с 2012 г., соответственно, длительность лечения у ряда больных ПНГ превышает 10 лет [2, 3].

Однако у многих пациентов, получающих ингибиторы C5-компонента комплемента, сохраняется хроническая анемия с трансфузионной зависимостью, что ассоциируется со снижением качества жизни по данным опросника FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, функциональная оценка терапии хронического заболевания — шкала усталости). Одной из причин недостаточного (субоптимального) ответа на лечение ингибиторами C5-компонента комплемента является активация внесосудистого гемолиза, в основе которого лежит опсонизация

дефектных эритроцитов, не имеющих защитных мембранных белков, фрагментами 3-го компонента комплемента (C3). Другие причины субоптимального ответа на ингибиторы C5 включают остаточный хронический и прорывной внутрисосудистый гемолиз, а также редчайшие случаи полной неэффективности экулизумаба при полиморфизме гена C5-компонента комплемента. Следовательно, существует неудовлетворенная потребность в наличии лекарственного препарата ингибитора комплемента, подавляющего механизм как внутрисосудистого, так и внесосудистого гемолиза [4, 5].

Пэгцетакоплан (торговое наименование Эмпавели®) является первым ингибитором C3-компонента комплемента, одобренным для лечения взрослых пациентов с ПНГ, у которых сохраняется анемия после ≥ 3 мес лечения ингибитором C5-компонента комплемента. Пэгцетакоплан — пегилированный циклический синтетический таргетный ингибитор C3-компонента комплемента, предназначенный для лечения ПНГ.

Пэгцетакоплан связывается с 2 центральными компонентами системы комплемента — C3 и C3b, регулируя таким образом расщепление C3 и образование последующих эффекторов в цепи активации системы комплемента. Пэгцетакоплан связывается с C3, что препятствует его расщеплению C3-конвертазой на фрагменты C3a и C3b, участвующие в процессах воспаления

и опсонизации соответственно. Пэгцетакоплан также связывается с C3b, что препятствует формированию комплекса C5-конвертазы и образованию C5a и C5b, которые участвуют в процессах воспаления и образования мембраноатакующего комплекса. Таким образом, пэгцетакоплан подавляет механизмы внутрисосудистого и внесосудистого гемолиза.

По данным рандомизированного многоцентрового открытого контролируемого исследования III фазы PEGASUS пэгцетакоплан превосходил экулизумаб в отношении изменения уровня гемоглобина от исходного значения до 16-й недели со скорректированной (по методу наименьших квадратов) средней разницей 3,84 г/дл ($p < 0,001$). В общей сложности 35 (85 %) пациентов, получавших пэгцетакоплан, по сравнению с 6 (15 %) пациентами, принимавшими экулизумаб, больше не нуждались в переливании крови. Не меньшая эффективность пэгцетакоплана по сравнению с экулизумабом была показана по изменению абсолютного количества ретикулоцитов, но не по динамике уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Абсолютное количество ретикулоцитов уменьшилось относительно исходного уровня в группе пэгцетакоплана и увеличилось в группе экулизумаба. Оценка по шкале FACIT-F повышалась относительно исходного уровня при применении пэгцетакоплана и снижалась в группе экулизумаба (различия в скорректированных средних значениях, составлявшее 11,9 балла, считается клинически значимым по сравнению с исходным уровнем в группе пэгцетакоплана). В группе экулизумаб—пэгцетакоплан отмечалось значимое уменьшение выраженности утомляемости (по сравнению с 16-й неделей; $p < 0,0001$).

Наиболее частыми нежелательными явлениями, которые возникали во время лечения, были реакции в месте инъекции (37 % против 3 % в группах пэгцетакоплана и экулизумаба соответственно), диарея (22 % против 3 %), прорывной гемолиз (10 % против 23 %), головная боль (7 % против 23 %) и утомляемость (5 % против 15 %). Большинство нежелательных явлений были легкой степени тяжести и зарегистрированы в начале исследования. Случаев менингококковой инфекции в обеих группах не зафиксировано.

В течение 16-недельного рандомизированного контролируемого периода исследования III фазы PEGASUS у 4 (10 %) пациентов группы пэгцетакоплана и у 9 (23 %) пациентов группы экулизумаба развился прорывной гемолиз.

Развитие прорывного гемолиза привело к остановке терапии у 3 пациентов группы пэгцетакоплана. У всех 3 пациентов прорывной гемолиз возник между 4-й и 8-й неделями, при этом не было зарегистрировано ни одного комплемент-активирующего состояния, которое предшествовало гемолизу или развивалось одновременно с ним. Также у данных пациентов уровень ЛДГ был повышен более чем в 3–11 раз по сравнению с верхней границей нормы, а у 2 из 3 пациентов концентрация пэгцетакоплана в сыворотке была ниже ожидаемой.

По решению исследователей, пациентам были проведены гемотрансфузии в рамках поддерживающей терапии. Согласно протоколу исследования, при увеличении уровня ЛДГ более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы у пациентов группы пэгцетакоплана дозу препарата повышали до 1080 мг каждый 3-й день. В случае повышения дозы уровень ЛДГ контролировали 2 раза в неделю в течение 4 нед.

Результаты исследования PEGASUS показали, что у пациентов с персистирующей анемией, несмотря на терапию экулизумабом, ингибитор C3 пэгцетакоплан превосходил ингибитор C5 экулизумаб в отношении динамики уровня гемоглобина по сравнению с исходным значением на 16-й неделе и обеспечивал улучшение ключевого гематологического показателя, такого как достижение независимости от трансфузий эритроцитов [6]. Побочные эффекты включали главным образом реакцию в месте инъекции и диарею легкой степени тяжести.

Согласно данным НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова и мнению экспертов, у значительной части пациентов с ПНГ имеется субоптимальный ответ на терапию экулизумабом. В частности, около 30 % пациентов не достигают полной независимости от трансфузий эритроцитов через 2 года после начала лечения экулизумабом [7].

Опираясь на результаты клинических исследований и опыт реальной клинической практики, эксперты сделали следующие выводы:

1. Основными критериями субоптимального ответа на терапию ингибиторами C5-компонента комплемента вследствие активации C3-опосредованного внесосудистого гемолиза являются:

- сохраняющаяся анемия (уровень гемоглобина ≤ 105 г/л);
- повышенный уровень непрямого билирубина;
- высокий уровень ретикулоцитов;
- положительный результат прямого антиглобулинового теста (прямой пробы Кумбса) (отсутствие положительного C3d моноспецифического комплекса не является исключением при наличии других показателей);
- сохранение трансфузионной зависимости.

При анализе причин субоптимального ответа на терапию ингибиторами C5 и оценке вклада C3-опосредованного внесосудистого гемолиза должны быть исключены прорывной внутрисосудистый гемолиз (уровень ЛДГ $< 1,5$ нормы) и выраженная костномозговая недостаточность (ориентировочным показателем такого вклада может быть абсолютное число ретикулоцитов $< 60\,000/\text{мкл}$).

2. Перед началом терапии ингибиторами комплемента необходимо проведение иммунопрофилактики.

При применении данной группы препаратов необходимо учитывать риск развития инфекций, связанных

с ингибцией дистальных и проксимальных этапов активации комплемента. Пациенты с ПНГ могут иметь дополнительные факторы риска развития инфекций, такие как нейтропения, спленэктомия в анамнезе, терапия глюкокортикостероидными гормонами и хроническая болезнь почек.

До начала патогенетической антикомплементарной терапии всем пациентам с ПНГ необходимо выполнить вакцинацию в соответствии с инструкцией по применению лекарственных препаратов экулизумаб, равулизумаб и пэгцетакоплан, за 2 нед до начала лечения всем больным в обязательном порядке должна быть проведена профилактика менингококковой инфекции. Для пациентов, получающих экулизумаб и равулизумаб, рекомендованы вакцины против серотипов A, C, Y, W, а также B (если доступна [8]). Для пациентов, которым планируется лечение пэгцетакопланом, обязательна вакцинация против всех серотипов менингококковой инфекции [9].

Пациенты, получающие антикомплементарную терапию, выделены в отдельную группу риска развития менингококковой инфекции, однако подходы к вакцинации в разных странах несколько отличаются [10–13].

Пациенты с вакцинацией в анамнезе. Перед началом применения препарата пэгцетакоплан у ранее вакцинированных пациентов необходимо убедиться, что пациенты получили вакцины против инкапсулированных бактерий, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* типов A, C, Y, W, B и *Haemophilus influenzae* типа B, в течение 2 лет до начала терапии препаратом пэгцетакоплан.

Пациенты без вакцинации в анамнезе. Ранее не вакцинированным пациентам необходимые вакцины следует вводить не менее чем за 2 нед до получения первой дозы препарата пэгцетакоплан. Если показано срочное начало антикомплементарной терапии, следует как можно скорее ввести необходимые вакцины и обеспечить лечение пациента соответствующими антибактериальными препаратами в течение 2 нед после вакцинации.

В случае выбора тактики длительного профилактического приема антибактериальной терапии сроки и продолжительность такого лечения устанавливаются индивидуально с учетом особенностей пациента, лечения основного заболевания и схемы вакцинации.

Препараты, рекомендуемые для профилактической антибактериальной терапии:

- амоксициллин 2 г/сут;
- ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки.

Альтернативные схемы:

- эритромицин 500 мг 2 раза в сутки;
- азитромицин — 500 мг 3 раза в неделю.

При нарушении функции почек дозу антибактериального препарата следует уменьшить в зависимости от значений клиренса креатинина и согласно инструкции по медицинскому применению.

Образовательные материалы [9]. Все специалисты должны изучить руководство врача по назначению препарата пэгцетакоплан. Также врачи должны обсудить с пациентами пользу и риски терапии пэгцетакопланом и предоставить им брошюру с информацией для пациента и карту безопасности. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости незамедлительно обращаться за медицинской помощью, если у них во время терапии препаратом пэгцетакоплан возникли признаки и симптомы гиперчувствительности, особенно если они указывают на инфицирование инкапсулированными бактериями.

3. У пациентов есть возможность проведения лечения пэгцетакопланом в домашних условиях [9].

Препарат пэгцетакоплан следует вводить только в виде подкожной инфузии с помощью инфузионного шприцевого насоса. Препарат можно вводить самостоятельно. После принятия решения о возможности самостоятельного введения препарата квалифицированный медицинский работник должен проинструктировать пациента о технике проведения инфузии, использовании инфузионного шприцевого насоса, ведении дневника лечения, распознавании возможных нежелательных реакций и мерах, которые необходимо принять в случае их развития.

4. Прорывной гемолиз на фоне терапии пэгцетакопланом.

Прорывной внутрисосудистый гемолиз обусловлен неполным подавлением активации комплемента ингибиторами как C5-, так и C3-компонента комплемента. Так, в исследовании PEGASUS в течение 16-недельного рандомизированного контролируемого периода у 4 (10 %) пациентов группы пэгцетакоплана и у 9 (23 %) пациентов группы экулизумаба развился прорывной гемолиз.

Для купирования данного состояния используется повышение дозы антикомплементарных препаратов, а также другие меры из арсенала поддерживающей терапии, например переливание крови.

Необходимы совместные усилия врача и пациента по раннему выявлению симптомов и своевременному проведению мер по купированию прорывного гемолиза и его последствий.

Принимая во внимание актуальность проблемы субоптимального ответа на терапию ингибиторами C5-компонента комплемента, эксперты обсудили результаты ключевых клинических исследований нового ингибитора C3-компонента комплемента пэгцетакоплана по сравнению с экулизумабом у взрослых пациентов с ПНГ и пришли к следующим выводам:

- По данным рандомизированного многоцентрового открытого контролируемого исследования III фазы в группе пациентов, получавших пэгцетакоплан, по сравнению с пациентами, принимавшими экулизумаб, были продемонстрированы более высокая эффективность со скорректированной разницей в среднем уровне гемоглобина 3,84 г/дл

и значительное улучшение показателей качества жизни по шкале FACIT-F.

- В связи с этим в случае субоптимального ответа на терапию ингибитором C5-компонента компонента следует рекомендовать использование ингибитора C3-компонента компонента пэгцетакоплан в качестве новой опции патогенетической терапии ПНГ для усиления контроля внутрисосудистого и внесосудистого гемолиза. Пэгцетакоплан может быть рекомендован для включения в Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ПНГ.
- Лечение пэгцетакопланом может увеличить риск развития серьезных инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae*. Для снижения риска инфицирования все пациенты должны быть вакцинированы против этих

бактерий, по крайней мере за 2 нед до начала применения препарата пэгцетакоплан. Если терапию пэгцетакопланом необходимо начать безотлагательно, пациенту должна быть назначена профилактическая антибактериальная терапия.

- Терапия пэгцетакопланом должна быть начата после того, как пациент будет проинформирован о рисках, связанных с проведением данного лечения (риск инфекций, особенно вызванных инкапсулированными бактериями, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* типов A, C, Y, W, B и *Haemophilus influenzae* типа B).
- Терапия пэгцетакопланом может проводиться пациентом самостоятельно в домашних условиях после специального обучения медицинским персоналом.

Резолюция принята единогласно.

Участники Совета экспертов

Кулагин Александр Дмитриевич, д.м.н., директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Лукина Елена Алексеевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела орфанных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва)

Птушкин Вадим Вадимович, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист гематолог Департамента здравоохранения г. Москвы, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Костинов Михаил Петрович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Москва)

Аршанская Евгения Григорьевна, к.м.н., врач-гематолог Московского городского гематологического центра ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Бабаева Татьяна Николаевна, к.м.н., врач-гематолог, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск)

Ксензова Татьяна Ильинична, к.м.н., заведующая отделением гематологии и химиотерапии ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1» (Тюмень)

Фидарова Залина Таймуразовна, к.м.н., врач-гематолог, заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантация костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва)

Марченко Мария Викторовна, врач-гематолог НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Кулагин А.Д. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: современные представления о редком заболевании. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2019;12(1):4–20.
Kulagin A.D. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current view on a rare disease. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2019;12(1):4–20. (In Russ.).
- Савченко В.Г., Лукина Е.А., Михайлова Е.А. и др. Клинические рекомендации по ведению больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Гематология и трансфузиология 2022;67(3):426–39. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-426-439
Savchenko V.G., Lukina E.A., Mikhaylova E.A. et al. Clinical guidelines for the management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2022;67(3): 426–39. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-426-439
- Лисуков И.А., Кулагин А.Д., Афанасьев Б.В. Лечение пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Онкогематология 2012;(3):49–54. DOI: 10.17650/1818-8346-2012-7-3-49-54
Lisukov I.A., Kulagin A.D., Afanasyev B.V. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Onkogematologiya = Oncohematology 2012;(3):49–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2012-7-3-49-54
- Gavrilaki E., Peffault de Latour R., Risitano A.M. Advancing therapeutic complement inhibition in hematologic diseases: PNH and beyond. Blood 2022;139(25):3571–82. DOI: 10.1182/blood.2021012860
- Wong R.S.M. Safety and efficacy of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Ther Adv Hematol 2022;13:20406207221114670. DOI: 10.1177/20406207221114673
- Hillmen P., Szer J., Weitz I. et al. Pegcetacoplan *versus* eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 2021;384(11):1028–37. DOI: 10.1056/NEJMoa2029073
- 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 2018;132(suppl 1):2589. DOI: 10.1182/blood-2018-99-120139
- Инструкция по применению препаратов экулизумаб и равулизумаб. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: rosminzdrav.ru.
Instructions for use of eculizumab and ravulizumab. State Register of Medicinal Products. Available at: rosminzdrav.ru. (In Russ.).
- Инструкция по применению препарата пэгцетакоплан. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: rosminzdrav.ru.
Instructions for use of pegcetacoplan. State Register of Medicinal Products. Available at: rosminzdrav.ru. (In Russ.).
- Mbaeyi S.A., Bozio C.H., Duffy J. et al. Meningococcal vaccination: recommendations of the advisory committee on immunization practices, United States, 2020. MMWR Recomm Rep 2020;69(9):1–41. DOI: 10.15585/mmwr.rr6909a1external icon
- www.gov.uk [Internet]. Public Health England. Immunisation of individuals with underlying medical conditions: the green book, chapter 7 [updated Jan 2020]. Available at: The Green book of immunisation – chapter 7 – Immunisation of immunocompromised individuals (publishing.service.gov.uk).
- Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. Wkly Epidemiol Rec 2011;86(47):521–40.
- Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Королева И.С. и др. Резолюция Междисциплинарного совета экспертов по профилактике тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2017;16(1):51–4.
Briko N.I., Namazova-Baranova L.S., Koroleva I.S. et al. Resolution of the Interdisciplinary Expert Council for prevention of severe infections in patients with genetic disorders of complement system regulation receiving eculizumab therapy. Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention 2017;16(1):51–4. (In Russ.).