д.м.н., проф. М.К. Соболева

Оценка качества препаратов для терапии гемофилии А

Плазматические и рекомбинантные факторы свертывания крови VIII: безопасность, клиническая эффективность, фармакоэкономика

Обзор

Тип препаратов фактора VIII

Плазматические препараты pdF VIII

Обычная очистка

- Humate P (Aventis Behring)

Хроматографическая очистка

- Haemoctin SDH (Biotest)
- Octanate (Octapharma)
- Emoclot (Kedrion)
- Profilate/Fanhdi (Grifols)
- Immunate (Baxter)
- Koate DVI (Talecris)

Очистка моноклональными антителами

- Hemofil M (Baxter)
- Octonativ M (Octapharma)
- Monarc M (American R. C.)
- Monoclate (CSL Behring)

Рекомбинантные: rF VIII

- Kogenate (Bayer)
- Recombinate, Advate (Baxter)
- Helixate NexGen (CSL Behring)
- ReFacto (Wyeth)

Оценка препарата фактора VIII

Препарат фактораVIII :
Основные аспекты

?

Биоэквивалентность

Безопасность

Сниженная активность in vivo,
Повышение риска образования ингибиторов

Риск передачи вирусной инфекции или прионов

Вирусная безопасность факторов свертывания крови FVIII

Рекомбинантные препараты FVIII: в течение 15 – летнего опыта клинического применения не было зарегистрировано ни одного случая инфекционных осложнений

(P.M. Mannucci: The safety of… WFH Occasional papers No 5)

Плазматические препараты FVIII: после внедрения в конце 1980-х годов методов вирусинактивации ни одного случая передачи вируса иммунодефицита человека или вируса гепатита С . Наличие методов генотестирования (ПЦР) в отношении вирусов гепатита А, В, С , ВИЧ, парвовируса В19 гарантирует достоверное снижение риска вирусной нагрузки в производственном пуле плазмы.

(P.M. Mannucci: The safety of… WFH Occasional papers No 5)

Вирусная безопасность плазматических и рекомбинантных факторов свертывания крови VIII в настоящее время одинакова !

Вирусная безопасность факторов свертывания крови FVIII: методы инактивации и элиминации вирусов

Препарат FVIII	Стадии элиминации вирусов	Стадии инактивация вирусов	
		I	II
Адват	Иммуноафинная хроматография Ионнообменная хроматография	Сольвент/детергент	-
Рекомбинат	Иммуноафинная хроматография Ионнообменная хроматография	-	-
Когенейт ФС	Иммуноафинная хроматография моноклональными АТ Ионнообменная хроматография	Сольвент/детергент	-
Гемоктин СДТ	Отделение криопреципитата Адсорбция на Al(OH)3 Ионнообменная хроматография	Сольвент/детергент	Обработка при 100ºС
Гемофил М	Иммуноафинная хроматография Ионнообменная хроматография	Сольвент/детергент	-
Коэйт ДВИ	Отделение криопреципитата Преципитация с ПЭГ Гелевая хроматография	Сольвент/детергент	Обработка при 80ºС
Октанат	Отделение криопреципитата Адсорбция на Al(OH)3 Ионнообменная хроматография	Сольвент/детергент	Обработка при 100ºС

Вирусная безопасность факторов свертывания крови FVIII

Из письма Управления по контролю за лекарственными препаратами продуктами питания (FDA) США к производителям рекомбинантных факторов Bayer и Wyeth (2004) :

- **« Цитируемые материалы, содержащие заявления о большей безопасности и преимуществах Ваших препаратов, являются неверными или вводящими в заблуждение, потому что, насколько нам известно, это не было подтверждено реальными доказательствами или действительным клиническим опытом».**

- **«FDA не известны какие-либо данные, подтверждающие, что Ваши продукты обладают лучшей вирусной безопасностью, чем какие-либо другие антигемофильные факторы»**

Вирусная безопасность факторов свертывания крови FVIII

Что с особо опасными вирусами ?

Вирус лихорадки Западного Нила (WNV) ?
SARS (коронавирус) ?

Концепция модельных вирусов в Европе охватывает все возможные типы вирусов:

Оболочечный; РНК
Оболочечный; ДНК
Безоболочечный; РНК
Безоболочечный; ДНК

Результаты инактивации и удаления вирусов в модельном процессе производства на примере Гемоктина СДТ, Биотест Фарма ГмбХ / Германия

Стадия	**ВИЧ** оболочечный РНК-содержащий вирус	**PSR** (ДНК-оболочечный вирус)	**BVDV** (модельный вирус гепатита С)	**VSV** (РНК-оболочечный вирус)	**Sindbis** (РНК-оболочечный вирус)	**Reo** (РНК - безоболочечный вирус)	**HAV** (РНК-безоболочечный вирус)
Адсорбция на $Al(OH)_3$				**<1,0 log10**		**1,6 log10**	
Обработка сольвентом / детергентом	**> 6,4 log10**	**> 6,8 log10**	**> 6,8 log10**	**> 4,7 log10**		**< 1,0 log10**	
Термообработка сухим жаром при 100ºС	**> 6,6 log10**	**4,6 log10**	**> 6,6 log10**	**> 5,8 log10**	**> 8,4 log10**	**> 6,0 log10**	**> 5,3 log10**
Вирусинактивация в результате других стадий производства							**4,4 log10**
Суммарная элиминация	**> 13,0 log10**	**> 11,4 log10**	**> 13,4 log10**	**> 10,5 log10**	**> 8,4 log10**	**> 7,6 log10**	**> 9,7 log10**

Вирусная безопасность факторов свертывания крови FVIII

Что с особо опасными вирусами ?

Вирус лихорадки Западного Нила (WNV) и SARS (коронавирус) эффективно и надежно инактивируются признанными процедурами :

- **пастеризация,**
- **обработка сольвентом/детергентом,**
- **обработка октановой кислотой,**
- **нанофильтрация и т.д.**

Прионная безопасность плазматических и рекомбинантных факторов свертывания крови

Прионы присутствуют в организме всех млекопитающих !

- **Клетки животных, вырабатывающие рекомбинантные продукты**
- **Среды для клеточной культуры, содержащие белки человека**

Необходимость введения в процесс производства плазматических и рекомбинантных препаратов стадий снижения инфективности агентов, вызывающих новый вариант болезни Крейтцфельда- Якоба (вБКЯ)

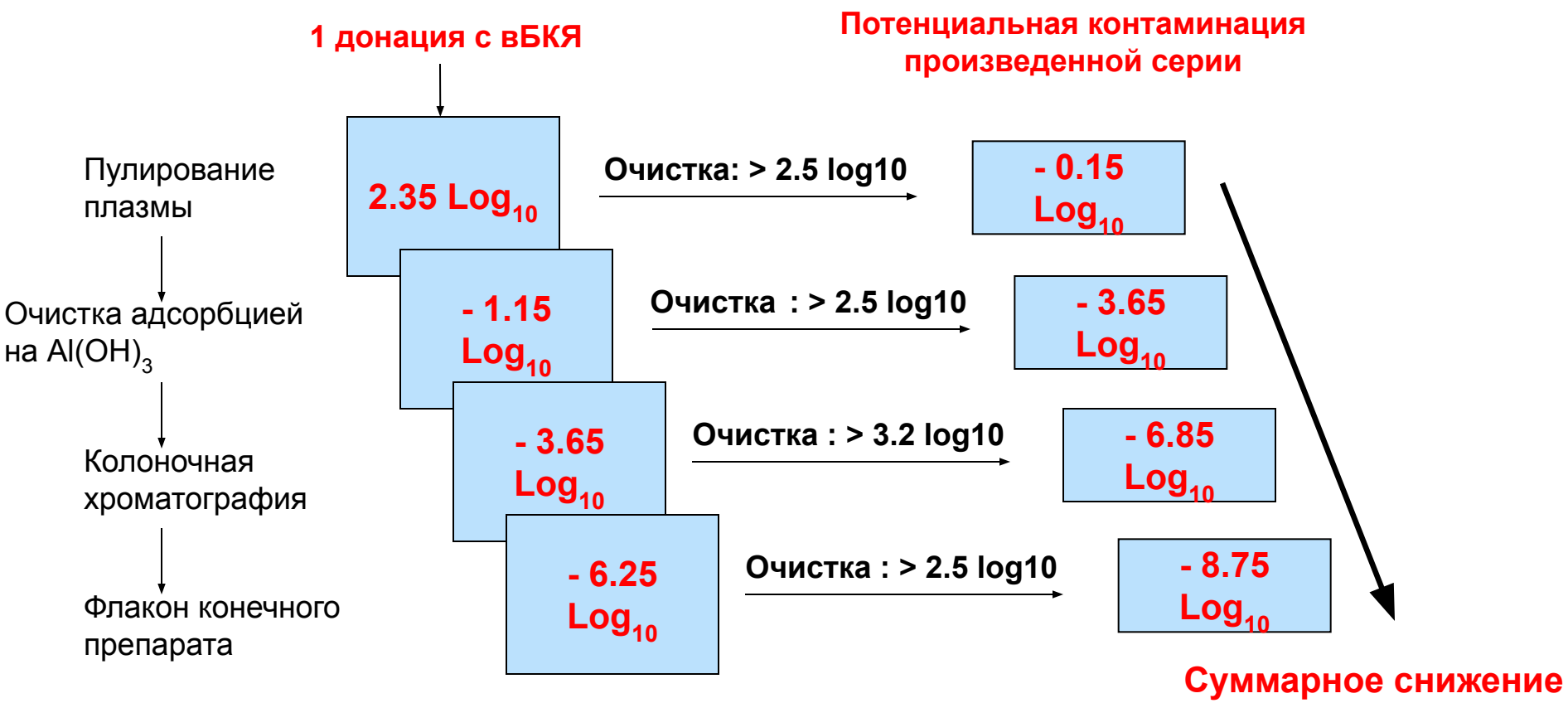
Минимизация риска передачи вБКЯ через кровь, плазму и продукты плазмы

- Исключение всех материалов животного происхождения, которые могут быть инфицированы
- Материалы животного происхождения только из стран, где не было случаев BSE
- Замена на материалы растительного происхождения (например, Твин)
- Исключение доноров с риском (семейная БКЯ или вБКЯ)
- Исключение плазмы из Англии
- Исключение доноров, которые получали переливание крови
- Лейкодеплеция донаций
- Исключение доноров, которые провели >3/6 месяцев в Англии или >5/10 лет во Франции
- Исключение донаций от доноров с БКЯ или вБКЯ из производственного пула до начала процесса фракционирования
- Если пул уже переработан в конечный продукт, **отзыв серий конечного продукта**

До сегодняшнего дня <u>не было ни одного случая</u> передачи БКЯ или вБКЯ через препараты плазмы: иммуноглобулины, альбумин, факторы свертывания

Предписания Европейского медицинского агентства CHMP/BWP для препаратов плазмы: проведение экспериментальных исследований по удалению прионов

Суммарное снижение возможной прионной нагрузки после производственных стадий и стадий очистки на примере Гемоктина СДТ



Прионная безопасность плазменных препаратов на примере Гемоктина СДТ

Специфические стадии производства препарата **6.25 log10**

Остальные стадии очистки **2.5 log10**

Суммарное снижение прионной нагрузки **8.75 log10**

В случае попадания в производственный пул инфицированной донации:

Потенциальная остаточная прионная инфективность на флакон конечного продукта: $< 10^{-8.75}$

Требования к стерильности автоклавированного продукта : $< 10^{-6.0}$

Гемоктин СДТ: требования к прионной безопасности больше, чем к стерильности !

Отличие плазматических и рекомбинантных концентратов факторов свертывания крови FVIII

- **Различие в структуре молекулы FVIII**
- **Плазматические FVIII содержат иммуномодулирующие пептиды (например, αTNF)**
- **Плазматические FVIII содержат VWF**

Отличие плазматических и рекомбинантных концентратов факторов свертывания крови FVIII

Lin, Barrowcliffe et al. Univers. of Quebec,
Canadian Blood Servics, Ontario and NIBSC, London
"Relationships between FVIII:Ag and factor VIII in recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates",Haemophilia (2004), 10, 459 - 469

Цель : определить соотношение между F VIII:Ag и F VIII:C и провести сравнение rFVIII и pdFVIII

Препараты : торговые наименования не указаны, указаны только производители:
Bayer, Baxter, Wyeth
и Behring, Grifols

Результаты: в коммерческих препаратах были определены соотношение между FVIII:Ag и F VIII:C, а также способность связывать экзогенный VWF.

В рекомбинантных препаратах содержание FVIII:Ag на 25% выше чем F VIII:C, т.е. 25% молекул FVIII не обладают коагуляционной активностью

20% r F VIII:Ag не способно связывать экзогенный VWF

Отличие F VIII:Ag в рекомбинантных и плазматических продуктах влияет на разную частоту образования ингибиторов ?

Пока не ясны биологические последствия того, что ~20 F VIII:Ag в рекомбинантных препаратах не способно связывать VWF

Фармакокинетика у предварительно пролеченных пациентов (ППП) с тяжелой гемофилией А

	Рекомбинат	Адват	Когенейт ФС	Октанат	Гемоктин СДТ
Дозировка, МЕ/ кг	50	50	50	40	20 - 30
AUC, МЕ*ч/ мл	15.3 ± 3.8	15.3 ± 4.4			16.8 ± 6.1
AUC_{norm}, %/ч/$МЕ^{-1}$/кг			32.9 ± 5.9	33.4 ± 8.50	
MRT, ч	14.5 ± 3.8	15.7 ± 6.2		16.6 ± 3.73	15.3 ± 3.2
T1/2, ч	11.2 ± 2.5	11.9 ± 4.2	13.3 ± 1.6	12.6 ± 3.03	12.9 ± 3.2
IR, (МЕ/дл)/(МЕ/кг)	2.6 ± 0.5	2.4 ± 0.5	2.1 ± 0.3	2.4 ± 0.25	2.0 ± 0.4

AUC – площадь под кривой «концентрация –время», MRT – mean residence time, T1/2 – период полувыведения, IR – incremental recovery (прирост уровня фактора)

Эффективность, безопасность и переносимость FVIII у предварительно пролеченных пациентов (ППП) с тяжелой гемофилией А

	Когенейт ФС [1)]	Гемоктин СДТ [2)]
Количество пациентов	108	41
Средняя продолжительность исследования, дней	75	184
Дозировка, МЕ/кг	25 - 40	20-30
Кратность введения, раз в неделю	3 - 4	3
Эпизоды кровотечений, всего	510	107
Кол-во кровотечений на 1 пациента в месяц	0,37 – 0,83	0,23
Кровотечение купировано 1- 2 инфузиями препарата	93%	85%
Эффективность оценена пациентами как «отличная» и «хорошая»	86%	100%
Развитие ингибиторов, кол-во пациентов	1	0

1) Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A 1.
TARANTINO, M. D. et al. Haemophilia. 10(5):428-437, September 2004.
2) Clinical efficacy safety and pharmacokinetic properties of the factor VIII concentrate Haemoctin® SDH in previously treated patients with severe haemophilia A. WOLF, D. M. *et al.* Haemophilia 10:1-11 (2004).

Риск развития ингибиторов

- Генетическая мутация фактора VIII
- Другие генетические факторы
- Раса и этническая принадлежность
- Семейный анамнез ингибиторов
- Возраст в момент первого введения фактора
- Интенсивность лечения
- Тип препарата фактора (плазматический или рекомбинантный)
- Активация иммунной системы (операции, инфекции, воспаление)
- Другие лекарственные средства
- Частота обследования на ингибиторы и методология
- Наличие аутоантител

▪ Пациент

▪ Лечение

▪ Методы анализа

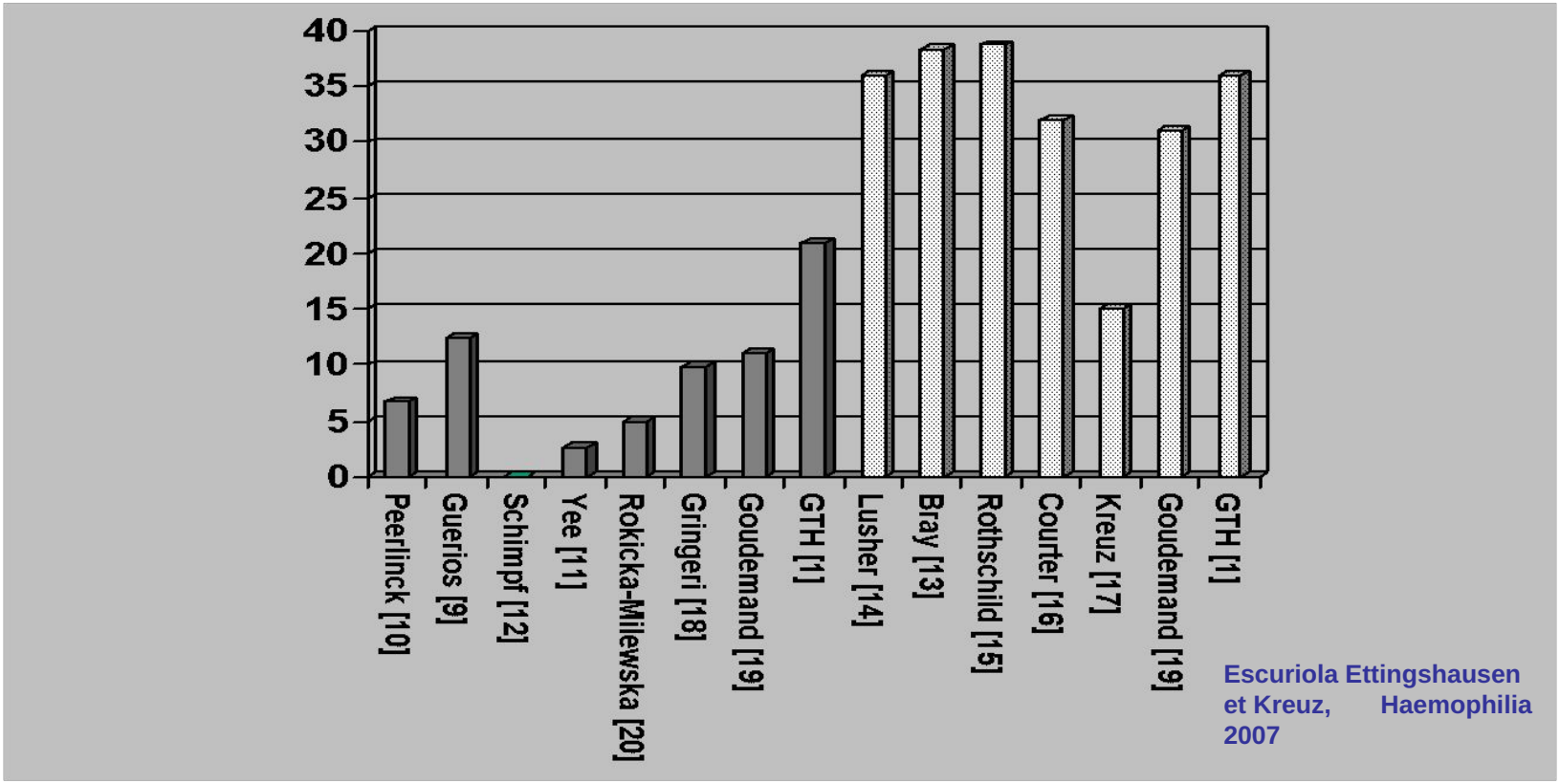
Анализ частоты возникновения ингибиторов при применении плазматических препаратов у ПНП в Европе

согласно доклада Prof. A. Gringeri, Milano, VI. Intern. Jaem. Forum, Budapest 2005

Автор (страна)	Концентрат	Период исследования	Кол-во ПНП с тяж.гем.	Пациенты с ингибиторами	С высоким ответом
W. Kreuz (Austria, Germany, Switzerland)	разные производители плазматических факторов	1993-2003	57	13 (22.8%)	Нет данных
J Goudemand (France)	LFB	1988-2001	62	7 (11.3%)	4
A. Glomstein (Norway)	Octapharma	1989-1999	19	2 (10.5%)	Нет данных
R. Rokicka-Milewska (Poland)	Grifols	1997-1999	19	1 (5.0%)	Нет данных
S. Brown (UK)	BPL	1985-2004	74	3 (4.0%)	2
A. Gringeri (Italy)	Kedrion	1987-2003	71	7 (9.8%)	5
Среднее			**299**	**33 (11.0%)**	11/207 (5.3%)

Кумулятивный риск образования ингибиторов у ПНП.

Исследования с только одним плазматическим или только одним рекомбинантным FVIII



Англия : 47/172 (27%) при лечении r FVIII и 18/132 при лечение pd F VIII (14%) (p=0.009)

[Chalmers et al, Haemophilia 2007]

CANAL Study (клинически релевантные ингибиторы): 53/181 (29%)при лечении r FVIII, 5/33 (15%) при лечении pd F VIII low vWF и 24/102 (24%) (pd F VIII vWF> 0.001IU vWF/IU FVIII:Ag) [Gouw et al, Blood 2007]

Частота образования ингибиторов в проспективных исследованиях с ПНП

Негомогенные группы пациентов

- Тяжесть заболевания (<1/<2%)
- Тип мутации
- Этническая принадлежность
- Предварительное лечение (ПНП, мало леченные пациенты)
- Режимы терапии

Негомогенный дизайн исследований

- Проспективный / ретроспективный
- Частота и метод обследования на ингибиторы
- Различная длительность наблюдений / на пациента
- Использование одного / многих препаратов

Необходимость

в сравнительных и рандомизированных исследованиях!

Влияние типа препарата (рекомбинантный или плазматический) на частоту образования ингибиторов к FVIII у предварительно нелеченных пациентов (ПНП) с тяжелой ****гемофилией А (C. Rotschild, J. Goudemand et. al ICTH, July 2003)

Число пациентов: 149

Препарат:

Плазматический pdFVIII: FVIII-LFBtm* (63 пациента)

Рекомбинантные rFVIII: Recombinate, Kogenate (86 пациентов)

Образование ингибиторов: ∑ = 34 / 149 = 22.8 %

rFVIII = 27 / 86 = 31.4 %

pdFVIII = 7 / 63 = 11.1 %

***FVIII - LFBtm: очищен ионнообм. хроматографией, вирусинактивация сольвентом / детергентом, содержит фактор Виллебранда**

Частота образования ингибиторов у предварительно нелеченных пациентов (ПНП) : German Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH)

Проспективное мультицентровое исследование

Предварительные результаты : март 2005

Число включенных в исследование пациентов с гемофилией А на 05.2005 : 154

Оцениваются следующие параметры:

- **Возраст на момент первого введения препарата F VIII и на момент образования ингибиторов**
- **Количество дней введения препарата F VIII до образования ингибитора**
- **Режим терапии (профилактика или по требованию)**
- **Тип и доза вводимого препарата F VIII**
- **Тяжесть гемофилии**
- **Тип мутации и HLA-тип**
- **Составление генетической карты (эпитопы) у пациентов с ингибиторами**
- **Являются ли антитела к F VIII нейтрализующими или нет**

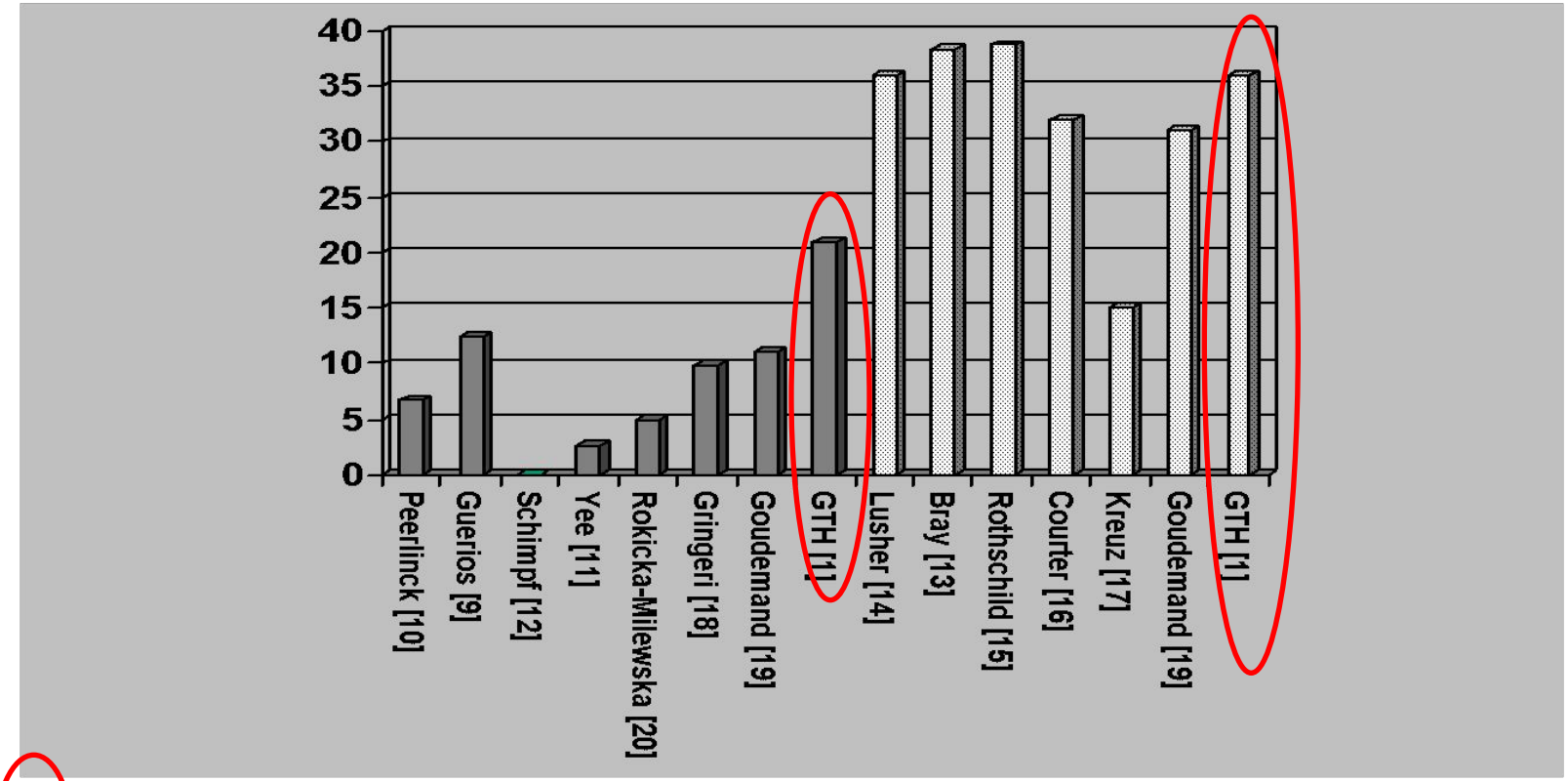
Частое обследование на ингибиторы по модифицированному методу Бетезда в центральной лаборатории (Prof. Budde, Hamburg)

Пациенты получают только один определенный плазматический или рекомбинантный фактор во время всего периода исследования

Частота образования ингиторов у у предварительно нелеченных пациентов (ПНП) : German Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH)

Тип концентрата FVIII, применявшегося для терапии гемофилии А	Частота образования ингибиторов при	
	гемофилии А средней тяжести	тяжелой гемофилии А
Суммарная частота образования ингибиторов	22%	
Все плазменные FVIII, включая моноклонально очищенные	0	21%
Только плазменные FVIII, содержащие VWF	0	10%
Рекомбинантные FVIII	13%	36%

Частота образования ингиторов у у предварительно нелеченных пациентов (ПНП) : German Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH)



**p=0.08 (точный тест Фишера)*

Ингибиторы у предварительно пролеченных пациентов (ППП): отчеты производителей в Федеральное ведомство по вакцинам и сывороткам Германии (Институт Пауля Эрлиха)

Dr. R. Seitz, Федеральное ведомство по вакцинам и сывороткам Германии

VI. Intern. Haem. Forum, Budapest 2005

- **В 1995 г. – не зарегистрировано ни одного случая (в Германии использовались только плазматические концентраты FVIII с двойной вирусной инактивацией)**
- **В период 2000- 2003 гг. зарегистрировано:**
  - **При лечении плазматическими факторами: 10**
  - **При лечении рекомбинантными препаратами**: 62

Возможная причина : Молекулы рекомбинантных факторов отличаются от таковых в плазматических препаратах, например, за счет посттрансляционного процессинга, такого как гликозилирование; это может способствовать их повышенной иммуногенности

В 2005 г. Европейское медицинское агентство (EMEA) также сообщило об увеличении числа случаев возникновения ингибиторов у ППП при переводе на rFVIII (European Authority, Public Statement of 2005)

Динамика успеха в индукции иммунной толерантности (ИИТ) в 3 антигемофильных центрах Германии

Используемый концентрат	Плазматический FVIII	Рекомбинантный FVIII	Плазматический FVIII
Центр во Франкфурте 1)	До 1993 N= 21	1993 – 2000 N= 16	
Суммарный успех ИИТ	91%	29%	82%
Центр во Бонне / Бремене 2)	До 1990 N= 51	1993 – 2001 N= 42	
		N= 14	N= 28
Суммарный успех ИИТ	87%	54%	82%
Успех ИИТ у пациентов с высоким ответом (> 5БЕ)	86%	43%	78%
Успех ИИТ у пациентов с низким ответом (> 0,6 - 5БЕ)	93%	72%	91%

1) Kreuz et al.; Haematologica, 2001

2) Auerswald G, Spranger Th, Brackmann HH; Haematologica, 2003

Эффективность ИИТ с использованием pFVIII

Successfull ITI with Haemoctin® SDH
C. Biedlingmeier, Poster: Haemophilia Symposium, Seefeld 2008

Сравнение успеха ИИТ при использовании концентрата FVIII с содержанием vWF и FVIII без vWF

При лечении по Боннскому протоколу и с использованием концентрата FVIII с содержанием vWF эффективность достижения успеха ИИТ выше:

- **88% у 102 пациентов с использованием концентрата FVIII, содержащего vWF**
- **63% у 78 пациентов с использованием рекомбинантных или моноклонально очищенных концентратов FVIII**

C.Escuriola Ettingshausen, W. Kreuz
Johann-Wolfgang-Goethe University Hospital
Dept. Of Pediatrics III
Hematology, Oncology and Hemostaseology, Germany

Индукция иммунной толерантности (ИИТ) с использованием рекомбинантных FVIII

Наименование концентрата FVIII, автор исследования	Число пациентов	Успех ИИТ
Kogenate® (Lusher et al. 1997)	8	63% (5)
Kogenate® (Battle et al, 1999)	9	77% (7)
Kogenate ® (Kreuz et al, 2003)	4	25% (1)
Recombinate® (Gruppo et al, 1997)	6	50% (3)
Recombinate® (Rothschild et al, 1998)	8	25% (2)
ReFacto® (Courter et al, 2001)	21	80% (17)
Recombinant и моноклонально очищенный FVIII (Rocino et al, 2001)	12	83% (10)
Recombinant (Unuvar et al, 2000)	14	50% (5)
Recombinant (Auerswald, Brackmann, 2000)	14	54% (8)

Использование vWF-содержащего концентрата FVIII после неудачи предшествующей ИИТ

Автор	Общее кол-во пациентов	Кол-во пациентов с высоким ответом	Режим терапии	Препарат	Длитель-ность терапии (мес.)	Исход
C.Escuriola Ettingshausen et al., 2007	13	13	200 МЕ/кг	Гемоктин Октанат Иммунат	13	10/13 полный успех
Orsini et al., 2005	8	8	50 - 230 МЕ/кг	Facteur VIII-LFB Factane®	8	7/8 полный успех 1 частичный успех
Gringeri et al, 2006	4	4	200 МЕ/кг	Различные концентра-ты vWF-FVIII		3/4 полный успех

Замена во время ИИТ rFVIII на pFVIII

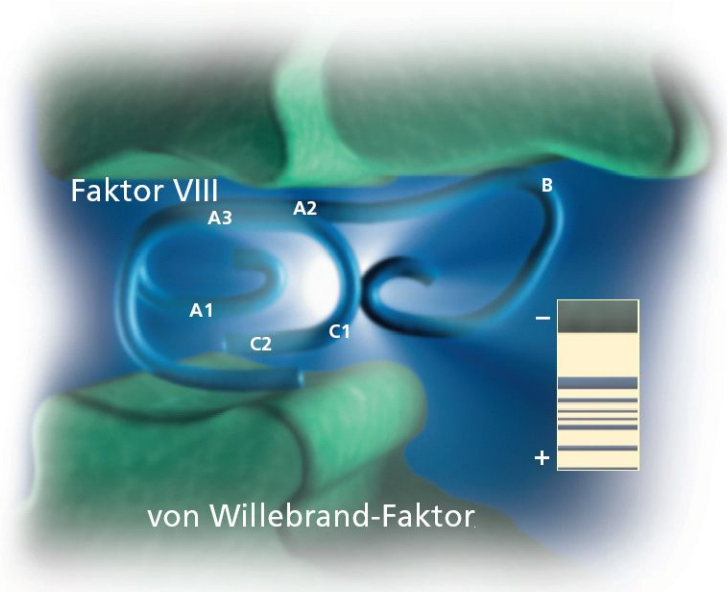
Successfull ITI with Haemoctin® SDH
C. Biedlingmeier, Poster: Haemophilia Symposium, Seefeld 2008

Природный стабилизатор фактора VIII: VWF

В естественной плазме практически весь циркулирующий фактор VIII связан с белком-носителем – фактором Виллебранда

Функции фактора Виллебранда:

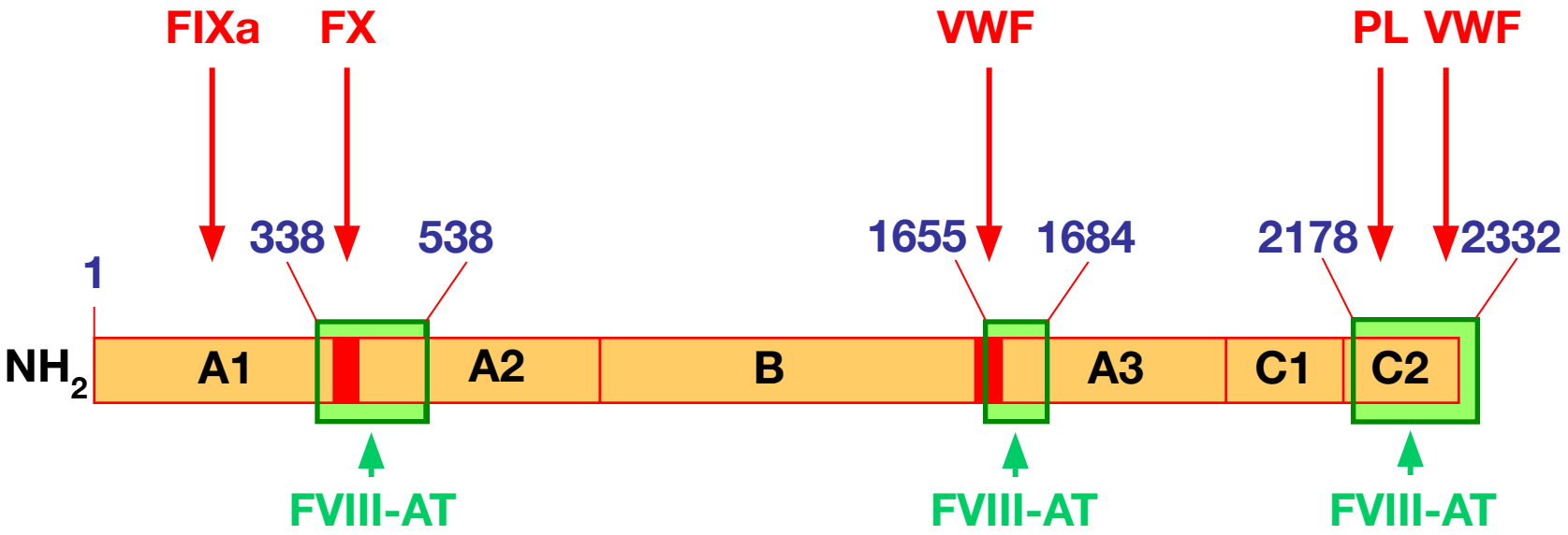
1. VWF защищает FVIII от преждевременной активации.
2. VWF жизненно важен для стабильности FVIII в плазме.
3. VWF влияет на конформацию FVIII.
4. VWF снижает иммуногенность FVIII.



Наличие в препарате VWF (носитель F VIII) *положительно* влияет на его эффективность и переносимость и обеспечивает <u>биоэквивалентность</u>.

Роль VWF в индукции иммунной толерантности

- VWF связывается с C2 доменом
- Ингибиторы (антитела к FVIII) взаимодействуют с таким функциональными местами связывания молекулы FVIII как C2 домен
- VWF связывается с доменом C2 и благодаря пространственным затруднениям блокирует присоединение ингибиторов
- Постоянная пролонгированная презентация FVIII иммунной системе



ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ VWF

Роль VWF в индукции иммунной толерантности

Исследования In vitro

Ингибиторная плазма с анти-C2-специфичностью проявляет более низкую ингибиторную активность с содержащими VWF концентратами FVIII по сравнению с рекомбинантными FVIII

[Berntorp et al., Haemophilia 1996] **[Suzuki et al., Thromb Haemost 1996]** **[Gensana et al., Haemophilia 2001]**

[Kallas/Talsep, Haemophilia 2001]

Роль VWF в индукции иммунной толерантности
Исследования In vivo

Заметно более высокая recovery при инфузии концентрата F VIII с VWF при терапии пациентов с гемофилией А и более эффективный ответ на ингибиторы против C2 домена F VIII

[Berntorp et al., Haemophilia 1996]

Более высокая recovery при терапии пациентов с гемофилией А с ингибиторами против легкой цепи F VIII при использовании FVIII с VWF по сравнению с использованием рекомбинантных концентратов

[Inoue et al., Haemophilia 2006]

Роль VWF в индукции иммунной толерантности

- **В клинических исследованиях показана большая эффективность комплексных концентратов VWF-FVIII при лечении по протоколу ИИТ**
- **Использование комплексных концентратов VWF-FVIII также эффективно у пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами, в частности у пациентов с предшествующей неудачей в ИИТ (ИИТ второй линии)**

Рекомендации консенсуса EHTSB

(European Haemophilia Therapy Standardization Board):

“VWF-содержащие концентраты FVIII являются средством выбора для пациентов, у которых предшествующая попытка ИИТ высокоочищенными концентратами FVIII закончилась неудачей (уровень убедительности доказательств B III)”

Фармакоэкономическая оценка выбора фактора свертывания pdF VIII: rF VIII

Предварительное условие:
Пациент с тяжелой гемофилией А, вес 10 - 12 кг, в начале профилактического лечениям: 30 МЕ./кг МТ 3 раза/ неделя.
Являеется предпосылкой, но не обсуждается здесь:
(Действительное **кол-во F VIII определяется размером упаковки:**
пример 3600МЕ. - в действительности 3750 МЕ.)

МТ (кг)	Доза /кг	Кол-во введ./ нед.	Кол-во МЕ /неделя	Кол-воМЕ /год
10	30	3	900	46800
		Amount / month:	3 900	

1. Рутинная терапия:			pd FVIII					r FVIII	
Цена руб /М	13,9	650 520,0	руб / год		Цена руб/МЕ	23,51	1 100 268,0	руб / год	
2. Влияние возникновения ингибиторов:									
Частота :	10	%			Частота:	30	%		
Приняты во внимание все значимые high responders									
ИИТ:	150	МЕ /кг МТ в раза в день			ИИТ:	150	МЕ /кг МТ в раза в день		
Длит.ИИТ:	6	мес =	547 200	МЕ	Длит.ИИТ:	9	мес =	820 800	МЕ.
Потребление (пропорциональная калькуляция: *x* % риск ингибиторов, *y* длительность ИИТ минус *z* МЕ (профил. рутинная терапия)									
54720	52 380	МЕ.			246240	235 710	МЕ		
Пропор.	728 082,0	руб			Пропор.	5 541 542,1	руб		
затраты					затраты				
Пропорциональные доп. расходы, например, в случае острого кровотечения терапия rF VIIa (300 мкг/кг в день)									
n дней кровотеч., доз.		1	2	дня	300	мкг /кг	2	2	дня
Потребление/кровотеч.		6 000	28,78	руб /мкг		12 000			
Итого /ИИТ	172 680,0	руб	(стоимость / rF VIIa)		Итого / ИИТ	345 360,0	руб		
Пропорц.:	17 268,0	руб				103 608,0	руб		
затраты									
3. Суммарные затраты:									
Σ =	1 395 870,0	руб/год			Σ =	6 745 418,1	руб/год		

Фармакоэкономическая оценка выбора фактора свертывания pdF VIII: rF VIII

4. **<u>Выводы</u>**

При терапии ребенка раннего возраста с тяжелой гемофилией А (ПНП) r FVIII имеется 4,8 -кратный риск увеличения расходов по сравнению с лечением такого пациента pd FVIII, с учетом частоты возникновения ингибиторов и терапии ингибиторной формы

Свойства идеального препарата FVIII

Естественная структура комплекса FVIIIC / VWF:
Соотношение: 100 I.U. FVIIIC / 31 I.U. RiCoF в мл

Высокая чистота конечного препарата : > 100 I.U. FVIIIC на мг общего белка

Отсутствие дефекта гликозилирования человеческого FVIII из-за сырьевого источника или вследствие процесса производства

Отсутствие обнаруживаемых неоантигенов

Достоверная стабильность комплекса FVIII/VWF

Минимальный иммунный ответ у пациентов

Минимальные аллергические реакции или риск гемолиза

Высокая эффективность элиминации ингибиторов

Срок годности 2 года при комнатной температуре

ИТАК: какой препарат нужен пациенту с гемофилией ?

- Препарат, стабильный при 25° С (не требует хранения в холодильнике)
- Эффективность в рутинной терапии (recovery, период полувыведения)
- Безопасный препарат (эффективный вирусный скрининг,
- двойная вирусная инактивация в процессе производства)
- Минимизированный иммунный ответ (стабильный комплекс VWF/FVIII :структура естественного природного типа)
- Отсутствие дефектов гликозилирования

- Отсутствие модификации структуры F VIII в клеточной культуре
- Отстутствие IgG, фибриногена, фибронектинв
- Отсутствие следов компонентов животного происхождения

Препарат с хорошими характеристиками от надежного производителя !