

**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

Рекомбинантные: rF  
VIII

Обычная  
очистка

Хроматографическая  
очистка

Очистка  
моноклональными  
антителами

Kogenate  
(Bayer)

Humate P  
(Aventis  
Behring)

Haemocin  
SDH  
(Biotest)

Hemofil M  
(Baxter)

Recombinate,  
Advate  
(Baxter)

Octanate  
(Octapharma)

Octonativ M  
(Octapharma)

Helixate NexGen  
(CSL Behring)

Emoclot  
(Kedrion)

Monarc M  
(American R.  
C.)

Profilate/Fanhdi  
(Grifols)

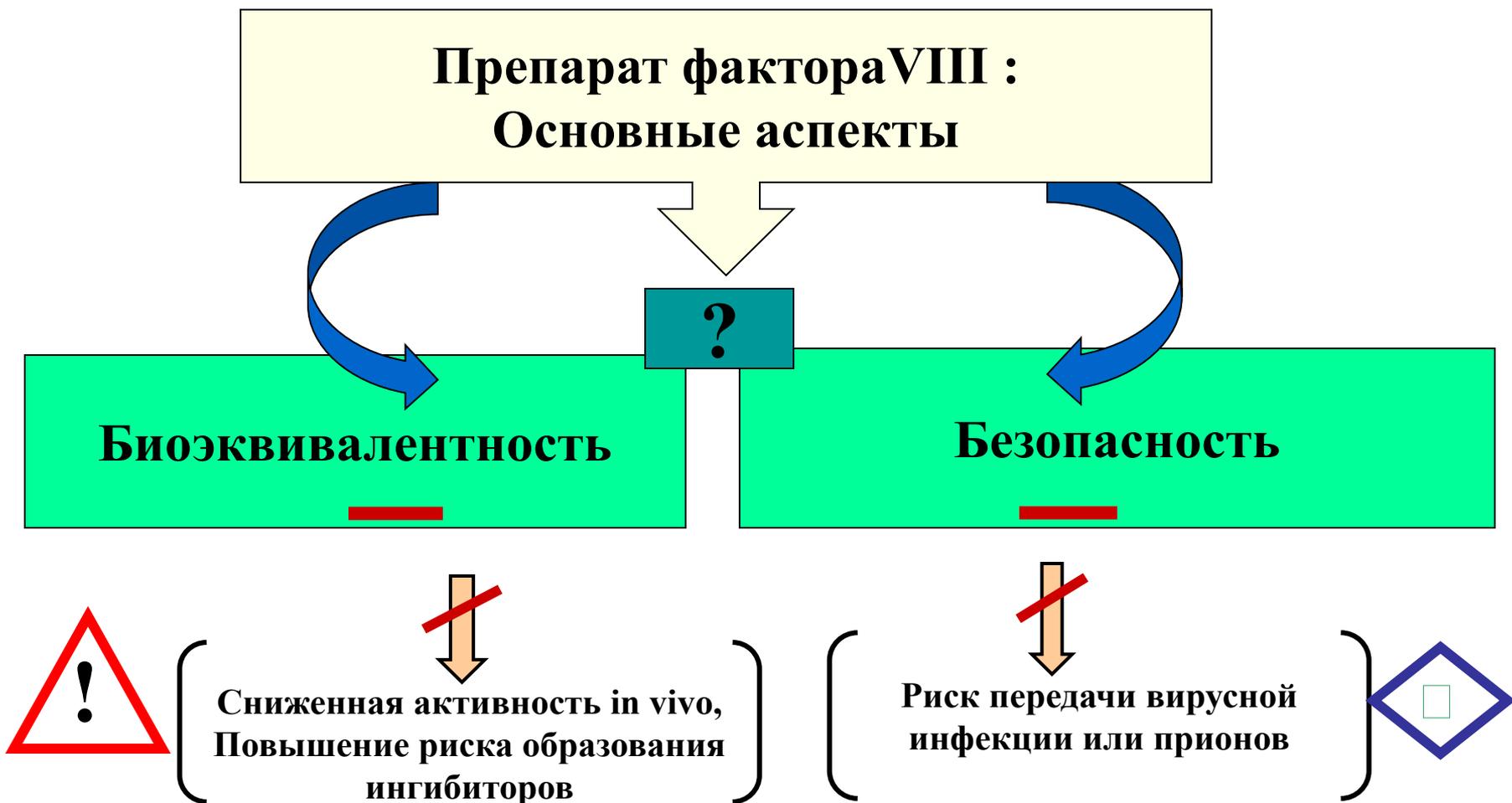
Monoclate  
(CSL Behring)

ReFacto  
(Wyeth)

Koate DVI  
(Talecris)

Immunate  
(Baxter)

## Оценка препарата фактора VIII



# 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) <sub>3</sub> Ионнообменная хроматография	Сольвент/детергент	Обработка при 100°C
Гемофил М	Иммуноафинная хроматография Ионнообменная хроматография	Сольвент/детергент	-
Козйт ДВИ	Отделение криопреципитата Преципитация с ПЭГ Гелевая хроматография	Сольвент/детергент	Обработка при 80°C
Октанат	Отделение криопреципитата Адсорбция на Al(OH) <sub>3</sub> Ионнообменная хроматография	Сольвент/детергент	Обработка при 100°C

# 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) <sub>3</sub>				<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 100°C	> 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 ?

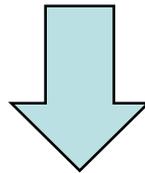
Вирус лихорадки Западного Нила (WNV) и SARS (коронавирус) эффективно и надежно инактивируются признанными процедурами :

- пастеризация,
- обработка сольвентом/детергентом,
- обработка октановой кислотой,
- нанофльтрация 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)**

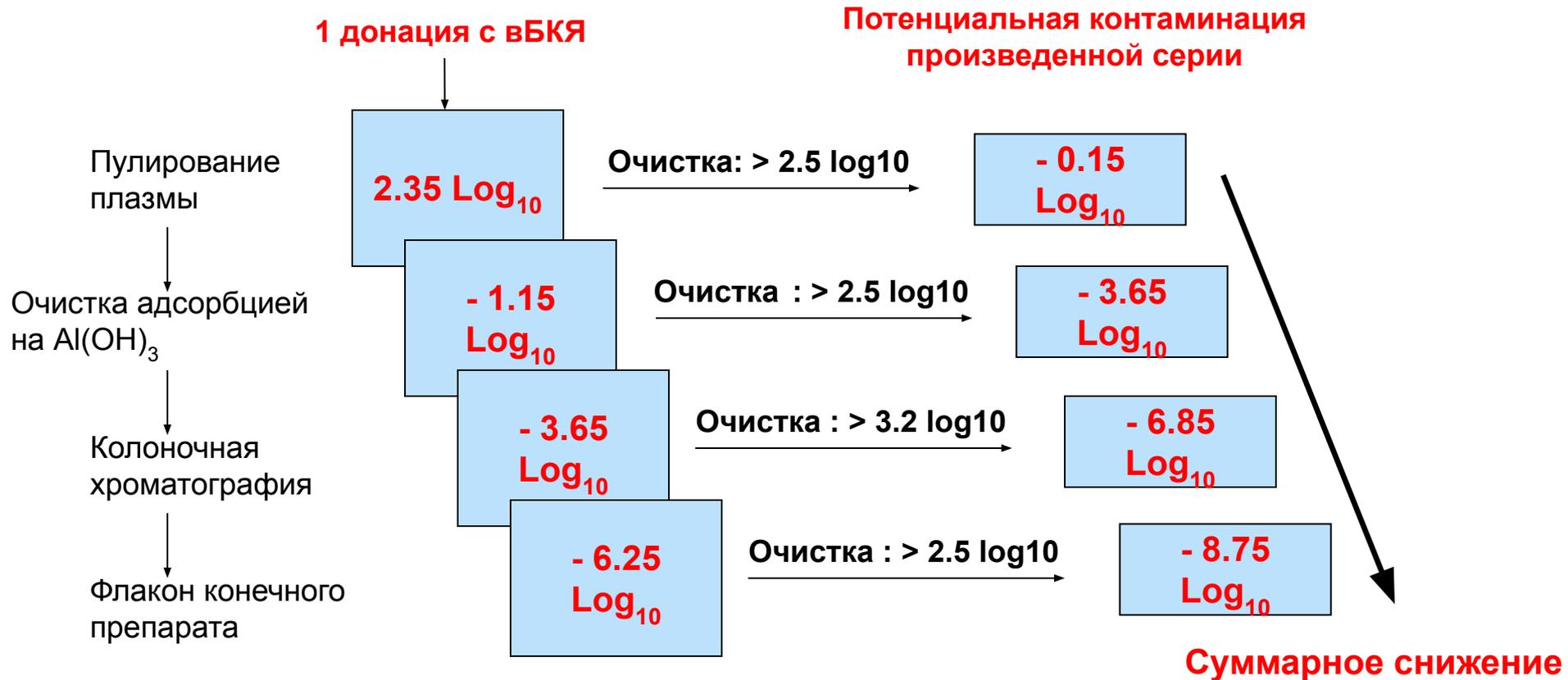
## Минимизация риска передачи вБКЯ через кровь, плазму и продукты плазмы

- 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 не было ни одного случая 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  $6.25 \log_{10}$

Остальные стадии очистки  $2.5 \log_{10}$

**Суммарное снижение прионной нагрузки  $8.75 \log_{10}$**

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,  $\alpha$ TNF)**
- **Плазматические FVIII содержат VWF**

# Отличие плазматических и рекомбинантных концентратов факторов свертывания крови FVIII

Lin, Barrowcliffe et al. Univers. of Quebec,  
Canadian Blood Services, 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 <sub>norm</sub> , %/ч/МЕ <sup>-1</sup> /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 <sup>1)</sup>	Гемоктин СДТ <sup>2)</sup>
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

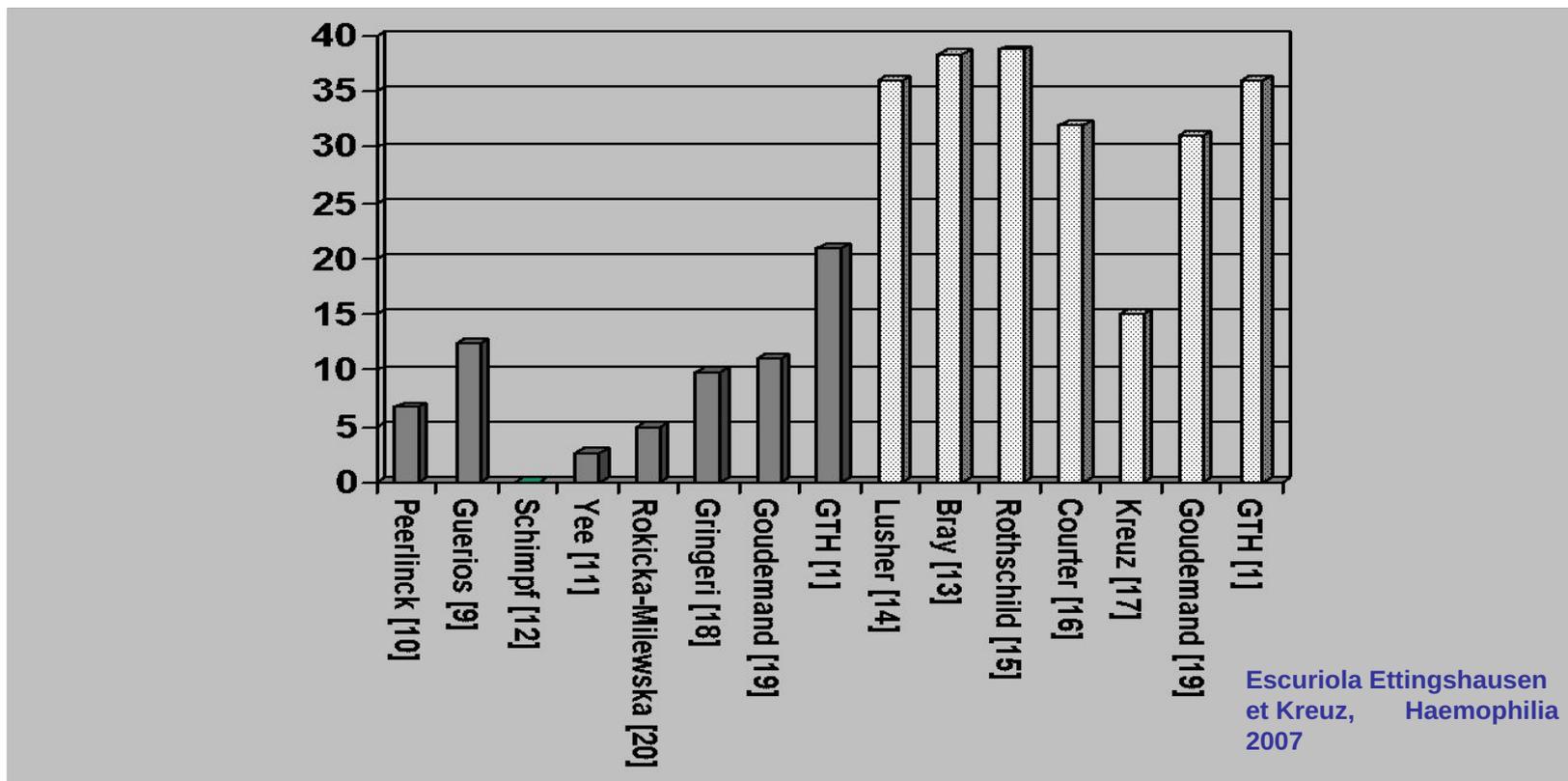
# Анализ частоты возникновения ингибиторов при применении плазматических препаратов у ПНП в Европе

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			<b>299</b>	<b>33 (11.0%)</b>	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 > 0.001 IU 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:  $\Sigma$  = 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

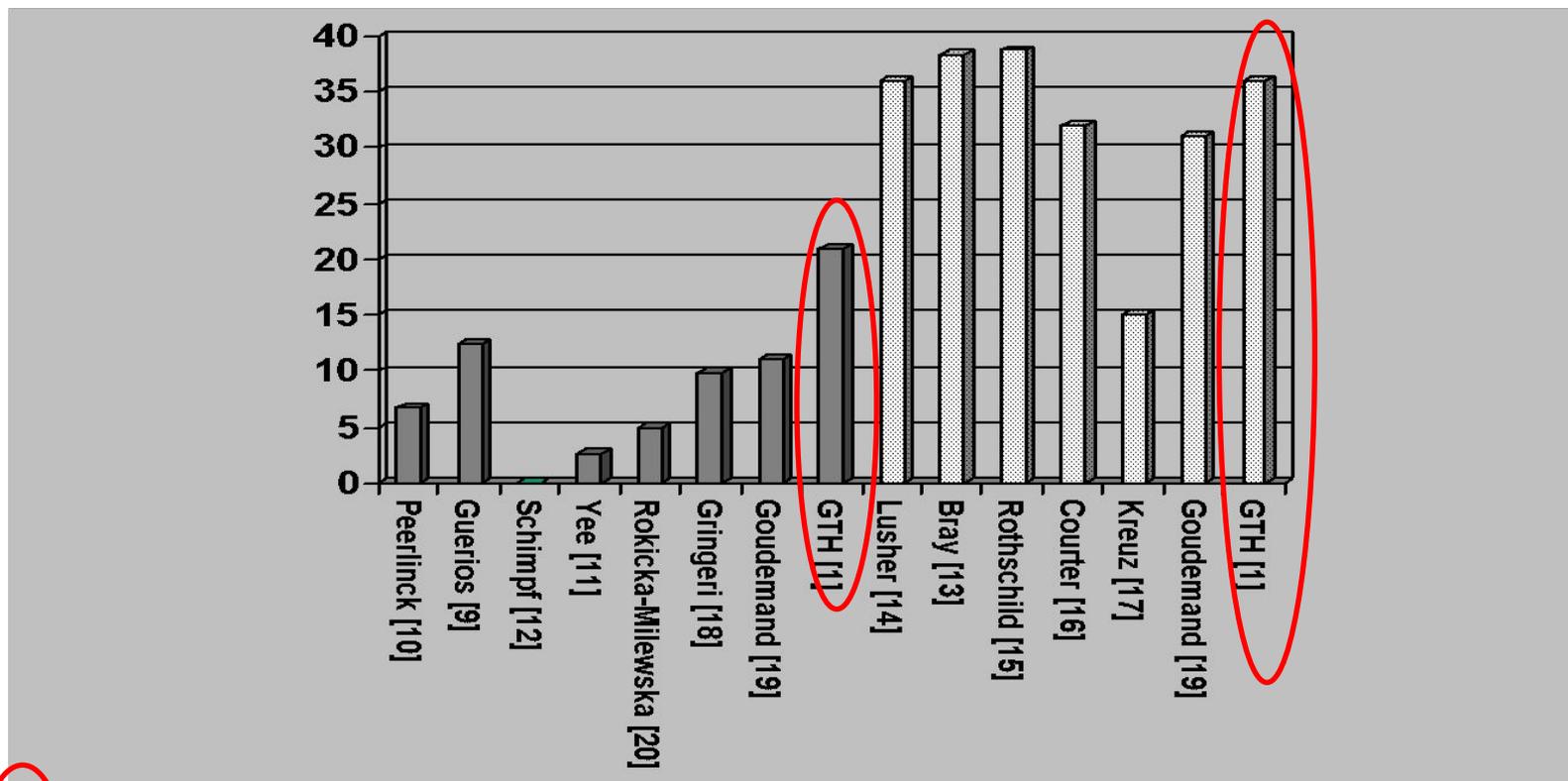
Частое обследование на ингибиторы по модифицированному методу Бетезда в центральной лаборатории (Prof. Budde, Hamburg)

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

## Частота образования ингибиторов 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 г. 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 (ЕМЕА) 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 рFVIII

**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	Длительность терапии (мес.)	Исход
C.Escuriola Etingshausen 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 концентраты 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**

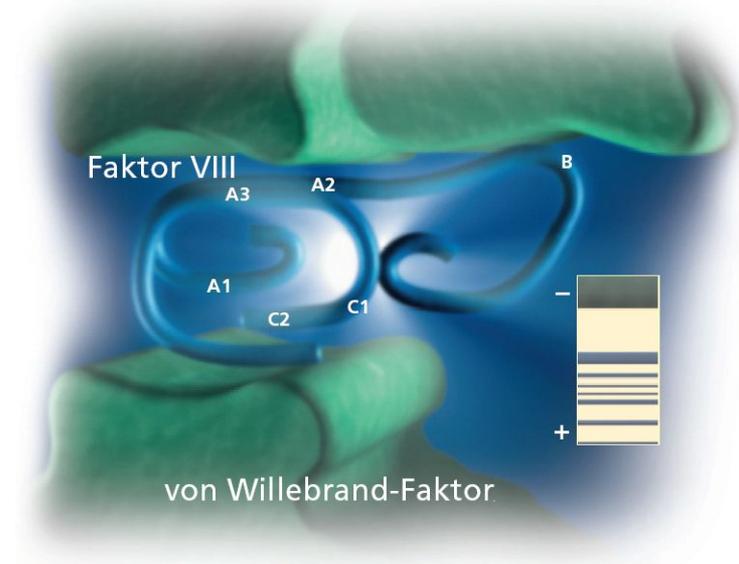
# Природный стабилизатор фактора VIII: VWF

---

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

Функции фактора Виллебранда:

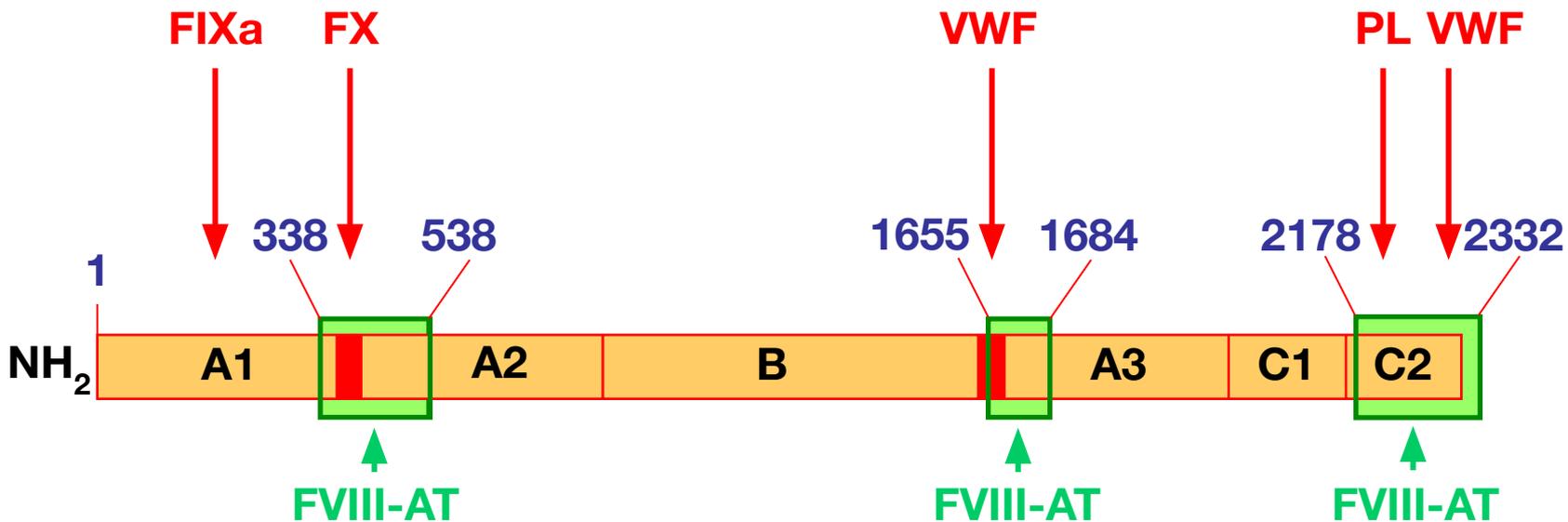
1. VWF защищает FVIII от преждевременной активации.
2. VWF жизненно важен для стабильности FVIII в плазме.
3. VWF влияет на конформацию FVIII.
4. VWF снижает иммуногенность FVIII.



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

# 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]  
2001]

[Gensana et al., Haemophilia

[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 A и более эффективный ответ на ингибиторы против C2 домена F VIII**

[Berntorp et al., Haemophilia 1996]

**Более высокая recovery при терапии пациентов с гемофилией A 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:		MT (кг)	Доза /кг	Кол-во введ./ нед.	Кол-во МЕ /неделя	Кол-воМЕ /год
Пациент с тяжелой гемофилией А, вес 10 - 12 кг, в начале профилактического лечения: 30 МЕ /кг MT 3 раза/ неделя. Является предпосылкой, но не обсуждается здесь: (Действительное кол-во F VIII определяется размером упаковки: пример 3600МЕ в действительности 3750 МЕ.)		10	30	3	900	46800
		Amount / month:		3 900		
<b>1. Рутинная терапия:</b>		pd FVIII		r FVIII		
Цена руб /л	13,9	650 520,0 руб / год	Цена руб/МЕ	23,51	1 100 268,0 руб / год	
<b>2. Влияние возникновения ингибиторов:</b>						
Частота :	10	%	Частота:	30	%	
Приняты во внимание все значимые high responders						
ИИТ:	150	МЕ /кг MT в раза в день	ИИТ:	150	МЕ /кг MT 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. затраты	728 082,0	руб	Пропор. затраты	5 541 542,1	руб	
Пропорциональные доп. расходы, например, в случае острого кровотечения терапия rF VIIa (300 мкг/кг в день)						
п дней кровотеч., доз.	1	2	300	мкг /кг	2	2
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	
<b>3. Суммарные затраты:</b>						
Σ = 1 395 870,0 руб/год			Σ = 6 745 418,1 руб/год			

## Фармакоэкономическая оценка выбора фактора свертывания pdF VIII: rF VIII

### 4. Выводы

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 FVIIIС / VWF:  
Соотношение: 100 I.U. FVIIIС / 31 I.U. RiCoF в мл**

**Высокая чистота конечного препарата : > 100 I.U. FVIIIС 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 инаktivация 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**
- **Отсутствие IgG, фибриногена, фибронектинв**
- **Отсутствие следов компонентов животного происхождения**

**Препарат с хорошими характеристиками от надежного производителя !**