

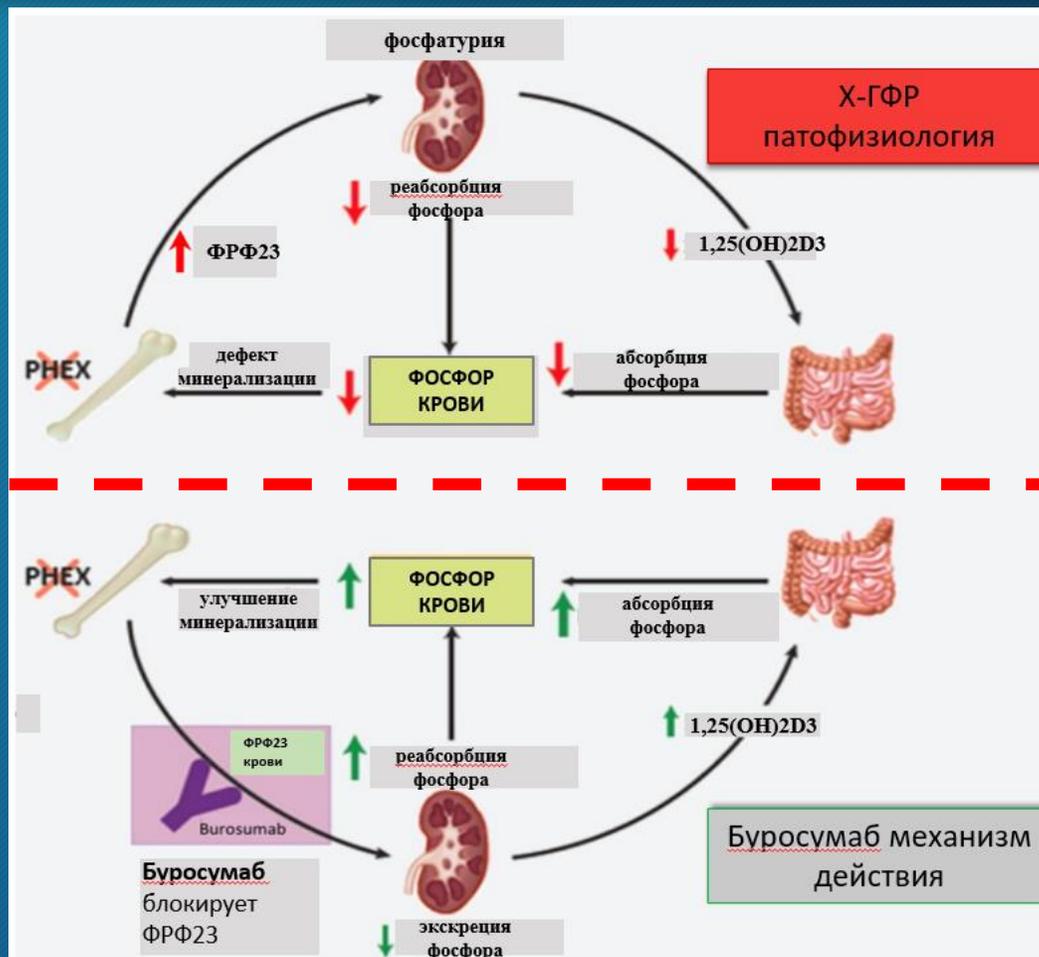
# Применение бурсумаба при X-сцепленном доминантном гипофосфатемическом рахите.

Куликова Кристина Сергеевна

врач-детский эндокринолог отделения наследственных эндокринопатий  
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва  
2022 г.



# Патогенетическая терапия: блокирующие антитела к фактору роста фибробластов 23 (буросумаб/ (burosumab))



# Буросумаб (антитела к ФРФ23)

Международное непатентованное наименование	БУРОСУМАБ
Торговое наименование	Крисвита/Crysvita®
Лекарственная форма	раствор для инъекций (1 мл), флаконы содержат 10 мг, 20 мг или 30 мг активного Вещества Условия хранения: 2-8 С
Регистрация в ЕС и США	Зарегистрирован в 2018 г.
Наличие воспроизведенных препаратов	Нет
Номер регистрационного удостоверения	Не зарегистрирован в РФ
Показания к применению	Буросумаб показан для лечения X-сцепленного доминантного ГФР у детей и подростков в возрасте от 0 до 17 лет с рентгенологическими признаками рахитических изменений в костях. Опухоль-индуцированная остеомаляция.

- 14.10.2021 г. Попечительским советом Фонда «Круг добра» препарат одобрен к закупке за счет средств фонда;

# Критерии назначения бурсумаба

Препарат рассматривается к назначению только пациентам, у кого подтвержден диагноз Х-ГФР (т.е. имеется мутация в гене *PHEX*)

Возраст пациентов: дети от 0-6 месяцев до 18 лет

Критерии назначения (один из критериев):

- 1) выраженные рахитические изменения костной ткани (индекс тяжести рахита (**RSS**)  $\geq 1,5$  баллов)
- 2) **непереносимость терапии препаратами фосфора** или невозможность увеличения дозы препаратов фосфора
- 3) наличие гиперкальциурии, нефрокальциноза
- 4) выраженный болевой синдром или мышечная гипотония

# Старт терапии антителами к FGF23 (burosumab)

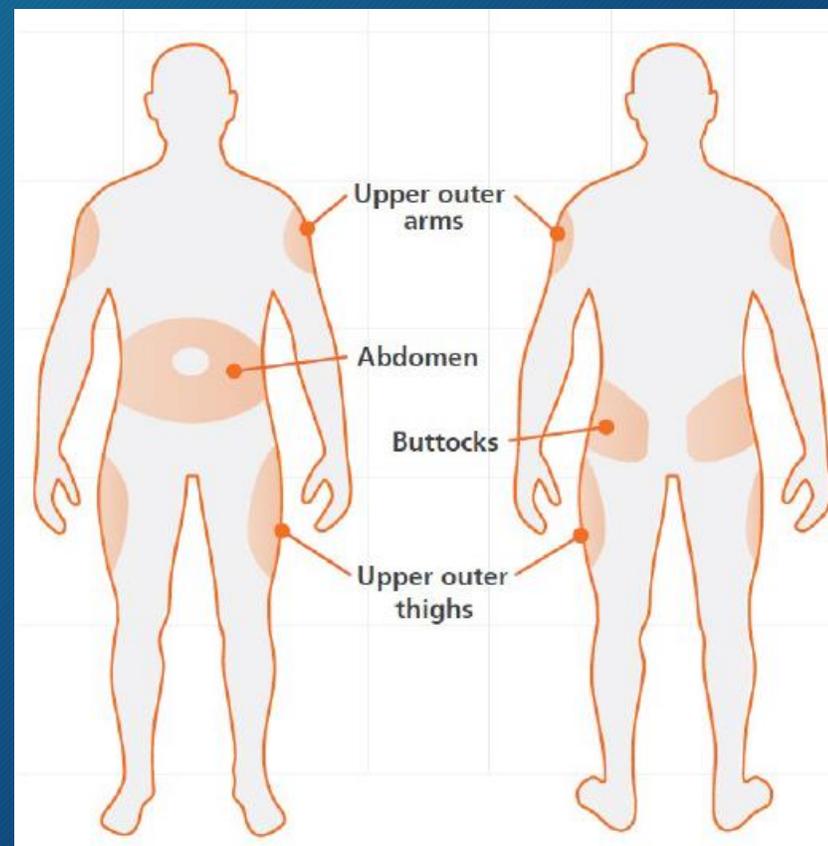
- За 7 дней до начала приема: **полная отмена** терапии препаратами фосфора и альфакальцидолом
- **Перед 1-й инъекцией** необходимо выполнить анализ крови: фосфор, щелочная фосфатаза, паратгормон, креатинин, кальций.

- **Расчет стартовой дозы:**

- пациенты до 10 кг: 1 мг/кг раз в 14 дней, подкожно
- пациенты более 10 кг: 0,8 мг/кг раз в 14 дней, подкожно
  - Минимальная стартовая доза: 10 мг
  - Максимальная стартовая доза: 90 мг

# Метод введения бурсумаба

- подкожная инъекция;
- места для инъекций чередовать (предплечья, бедра, ягодицы или любой квадрант живота);
- не вводить инъекцию в родинки, шрамы или области с нежной, ушибленной, красной, твердой или поврежденной кожей;
- максимальный объем на место инъекции составляет 1,5 мл;
- если требуется  $> 1,5$  мл, общий объем бурсумаба следует разделить и ввести в два разных места инъекции.
- **безопаснее выполнять инъекции в детской поликлинике;**
- **следить за реакцией на препарат.**



# Условия хранения и использования буросумаба

- Хранить в оригинальной упаковке в холодильнике (2–8°C) до момента использования.
- **Не замораживать** и не трясти
- Для защиты от света храните флакон в оригинальной упаковке до момента использования.
- Флаконы предназначены только для однократной дозы.
- **Выбросьте любой неиспользованный продукт**



# Коррекция дозы буросумаба

- **Первые 3 месяца терапии:** подбор дозы препарата
  - Коррекция дозы проводится **по уровню фосфора крови**, сдавать анализ требуется раз в 4 недели (за сутки перед следующей инъекцией)
  - Целевой уровень фосфора в крови (до подросткового возраста до 12-13 лет): 1,2-1,4 ммоль/л
  - Целевой уровень фосфора в крови (подростковый возраст и старше): 1 ммоль/л
- **Коррекция дозы:**
  - Если фосфор крови **менее целевого диапазона**: + 0,4 мг/кг к стартовой расчетной дозе или к предыдущей дозе введения
  - Если фосфор крови **соответствует целевому диапазону**: 0,8 мг/кг или та доза, на которой достигнут целевой диапазон фосфора
  - Если фосфор крови **более целевого диапазона** (>1,6 ммоль/л): пропустить инъекцию и повторить анализ крови на фосфор через 4 недели
  - Как только уровень фосфора в сыворотке опустится ниже нормы для возраста, лечение можно возобновить следующим образом:  $\frac{1}{2}$  дозы или - 0,4 мг/кг от предыдущей дозы

# Увеличение дозы бурсумаба

**Table 1: Pediatric Dose Schedule for Stepwise Dose Increase for Patients Weighing 10 kg or More**

<b>Body Weight (kg)</b>	<b>Starting Dose (mg)</b>	<b>First Dose Increase to (mg)</b>	<b>Second Dose Increase to (mg)</b>
10 – 14	10	15	20
15 – 18	10	20	30
19 – 31	20	30	40
32 – 43	30	40	60
44 – 56	40	60	80
57 – 68	50	70	90
69 – 80	60	90	90
81 – 93	70	90	90
94 – 105	80	90	90
106 and greater	90	90	90

**Максимальная расчетная доза 2 мг/кг с округлением до ближайшего 1 мг, вводимая каждые две недели**

# Снижение дозы бурсумаба

Table 2: Pediatric Dose Schedule for Re-Initiation of Therapy for Patients Weighing 10 kg or More

<i>предыдущая доза</i>	Previous Dose (mg)	Re-Initiation Dose (mg)	<i>скорректированная доза</i>
	10	5	
	15	10	
	20	10	
	30	10	
	40	20	
	50	20	
	60	30	
	70	30	
	80	40	
	90	40	

- Если фосфор крови **более целевого диапазона** (>1,6 ммоль/л): пропустить инъекцию и повторить анализ крови на фосфор через 4 недели
- Как только уровень фосфора в сыворотке опустится ниже нормы для возраста, лечение можно возобновить следующим образом: ½ дозы или -0,4 мг/кг

# ВАЖНО!

- Не корректируйте дозу чаще, чем раз в 4 недели
- Не храните остаток препарата во флаконе для следующей инъекции

# Клинически значимые критерии эффективности лекарственной терапии у пациентов:

1. Повышение уровня фосфора крови до средних значений в диапазоне референсных значений для конкретного возраста
2. Снижение (нормализация) активности щелочной фосфатазы крови
3. Нормализация индексов реабсорбции фосфора с мочой
4. Нормализация структуры зон ростовых пластин трубчатых костей (рентгенологический критерий эффективности)

# Анкета пациента с Х-ГФР по эффективности применения бурсумаба

критерий	Срок оценки после начала терапии	да	нет	примечание
повышение уровня фосфора крови до средних значений в диапазоне референсных значений для конкретного возраста*	3 мес.			
снижение (нормализация) активности щелочной фосфатазы крови в диапазоне референсных значений для конкретного возраста**	3 мес.			
Нормализация индексов реабсорбции фосфора с мочой (тубулярная реабсорбция фосфатов (TRP, %), тубулярная реабсорбция фосфатов с пересчетом на СКФ (TmP/GFR, ммоль/л)	3 мес.			<p>Норма TRP= 85-95%</p> <p>Норма TmP/GFR по Payne, 1998***</p>
нормализация структуры зон ростовых пластин трубчатых костей (расчет индексов тяжести рахита: RSS, RGI-C)	6 мес.			<p>RSS (Rickets Severity Score) - шкала оценки тяжести рахита по рентгенограммам</p> <p>RGI-C (Radiographic Global Impression of Change) - шкала оценки общего впечатления врача об изменениях рентгенограмм в динамике</p> <p>Определение RSS и RGI-C выполняется раз в 6 мес.</p>

# Противопоказания для применения бурсумаба

1. Одновременное применение с пероральными аналогами фосфатов и/или активными формами витамина D.
2. Если уровень фосфора в сыворотке находится в пределах или выше нормы для данного возраста.
3. Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией почечной недостаточности.

# Сведения о безопасности терапии бурсумабом X-ГФР



Побочные эффекты на терапии бурсумабом с кратностью введения 2 и 4 недели выявлялись у  $\geq 10\%$  детей и включали в себя:

Симптомы нежелательных побочных реакций	% встречаемости
Головная боль	60%
Реакции в месте инъекции (эритема, сыпь, экхимоз, боль, зуд, отек, гематома, уплотнение, пятно, крапивница и др.)	59%
Рвота, гипертермия	48%
Боли в конечностях	42%
Сыпь	23%
Зубная боль	22%
Миалгия	15%
Абсцесс зубов	17%
Головокружение	12%

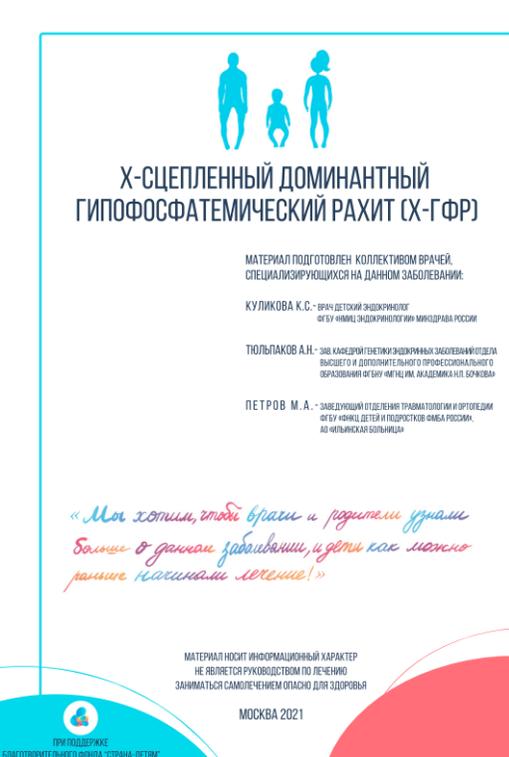
# Благодарю за внимание!

Куликова Кристина Сергеевна, врач детский  
эндокринолог отделения наследственных  
эндокринопатий, к.м.н.

• +7 925 342 84 97

• E-mail: [kristinakulikova87@gmail.com](mailto:kristinakulikova87@gmail.com)

[kristinakulikova-enc@yandex.ru](mailto:kristinakulikova-enc@yandex.ru)



**X-СЦЕПЛЕННЫЙ ДОМИНАНТНЫЙ  
ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ РАХИТ (X-ГФР)**

МАТЕРИАЛ ПОДГОТОВЛЕН КОЛЛЕКТИВОМ ВРАЧЕЙ,  
СПЕЦИАЛИЗИРУЮЩИХСЯ НА ДАННОМ ЗАБОЛЕВАНИИ:

КУЛИКОВА К.С. - врач детский эндокринолог,  
ФГБУ «НИИЦ Эндокринологии» Минздрава России

ТЮЛЬПАКОВ А.Н. - зав. кафедрой генетической патологии, кафедрами отдела  
высшего и дополнительного профессионального  
образования ФГБУ «НИИЦ ЭНД.» Академии ИЛР, БФУ «ВШЭ»

ПЕТРОВ М.А. - зав. кафедрой отделения травматологии и ортопедии  
ФГБУ «НИИЦ ЭНД.» и подполковник флота России,  
АО «Ильичевская больница»

*«Моя задача, чтобы врачи и родители узнали  
больше о данном заболевании, и дети как можно  
раньше начинали лечение!»*

МАТЕРИАЛ НОСИТ ИНФОРМАЦИОННЫЙ ХАРАКТЕР  
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ РУКОВОДСТВОМ ПО ЛЕЧЕНИЮ  
ЗАНИМАТЬСЯ САМОЛЕЧЕНИЕМ ОПАСНО ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ

МОСКВА 2021

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ  
ФОНДА ОТВЕРТЕНИЯ К ФОНДУ «СРНА-ДЕТЯМ»  
СТРАХА БУДУЩЕГО