

Аспекты клинических исследований препаратов для лечения гемофилии

Ж. И. Авдеева^{1,*}, А. А. Солдатов¹, В. П. Бондарев¹, В. А. Меркулов^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Гемофилия — орфанное заболевание, обусловленное недостаточностью или полным отсутствием соответствующих факторов свертывания крови за счет мутации генов, кодирующих их синтез. Пациентам с гемофилией требуется проведение постоянной заместительной терапии препаратами факторов свертывания крови, полученными с использованием технологии рекомбинантных ДНК или из плазмы крови доноров. При разработке новых препаратов и усовершенствовании технологии производства ранее утвержденных лекарственных препаратов проводятся клинические исследования, требующие включения как ранее леченных, так и ранее не леченных пациентов различных возрастных групп. Цель работы — аналитический обзор основных требований к проведению клинических исследований лекарственных препаратов фактора свертывания крови IX на основе обновленных документов Европейского агентства по лекарственным средствам. Приведены основные принципы проведения клинических исследований препаратов фактора IX, представляемых для регистрации как «новые» препараты, с учетом рекомендаций, приведенных в отечественных и международных документах, включая обновленный документ Европейского агентства по лекарственным средствам. Отражены вопросы, связанные с безопасностью препаратов, которые обусловлены проявлением «нежелательной» иммуногенности, приводящей к формированию ингибиторов, провоцирующих развитие аллергических реакций или снижение эффективности терапии. Гармонизация требований к проведению клинических исследований при разработке и обновлении отечественных документов на основании анализа опыта применения лекарственных препаратов, используемых для лечения гемофилии, а также новые научные достижения в изучении указанной патологии будут способствовать внедрению в медицинскую практику современных препаратов для успешной терапии гемофилии.

Ключевые слова: гемофилия; препараты фактора IX рекомбинантные; препараты фактора IX, полученные из плазмы крови; клинические исследования; эффективность; безопасность; иммуногенность; ингибиторы

Для цитирования: Авдеева ЖИ, Солдатов АА, Бондарев ВП, Меркулов ВА. Аспекты клинических исследований препаратов для лечения гемофилии. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2020;20(1):30–41. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-30-41>

Контактное лицо: Авдеева Жанна Ильдаровна; Avd-cytok@yandex.ru

General Considerations on Clinical Trials of Hemophilia Medicines

Zh. I. Avdeeva^{1,*}, A. A. Soldatov¹, V. P. Bondarev¹, V. A. Merkulov^{1,2}

¹Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

Hemophilia is an orphan disease associated with deficiency or complete lack of certain blood coagulation factors due to mutation of genes encoding their synthesis. Patients with hemophilia need continuous replacement therapy with coagulation factor products which are produced by recombinant DNA technology or derived from donated blood plasma. The development of new products or improvement of the production process of already authorised medicinal products involve clinical trials that have to include both previously treated and untreated patients of different age groups. The aim of the paper was to perform an analytical review of general hemophilia issues and major requirements for clinical trials of coagulation factor IX products based on the updated documents of the European Medicines Agency. The paper summarises the basic principles of conducting clinical trials of coagulation factor IX products that are submitted for marketing authorisation as “new” products, based on recommendations of Russian and international regulatory documents, including the updated guideline of the European Medicines Agency. It sums up product safety issues associated with undesirable immunogenicity resulting in formation of inhibitors that provoke allergic reactions or reduce the effectiveness of therapy. The harmonisation of the requirements for clinical trials during preparation and updating of documents by Russian manufacturers should

be based on the analysis of the experience with hemophilia products and latest scientific achievements in the disease treatment. In that case it will facilitate the introduction of innovative efficacious hemophilia products into clinical practice.

Key words: hemophilia; recombinant factor IX products; plasma-derived factor IX products; clinical trial; efficacy; safety; immunogenicity; inhibitors

For citation: Avdeeva Zhl, Soldatov AA, Bondarev VP, Merkulov VA. General considerations on clinical trials of hemophilia medicines. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020;20(1):30–41. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-30-41>

***Corresponding author:** Zhanna I. Avdeeva; Avd-cytok@yandex.ru

Частота встречаемости гемофилии, одного из тяжелых орфанных заболеваний, составляет приблизительно 1 случай на 10 000 новорожденных. Общее количество пациентов с гемофилией в мировом масштабе по оценке Всемирной федерации гемофилии (ВФГ) составляет приблизительно 400 000 человек¹. Пациентам с гемофилией требуется проведение постоянной заместительной терапии препаратами факторов свертывания крови.

Благодаря достижениям биотехнологии для лечения пациентов с гемофилией используют не только препараты, полученные из плазмы крови доноров, но и препараты, произведенные с использованием технологии рекомбинантных ДНК. При разработке «новых» лекарственных препаратов проводятся клинические исследования, в ряде случаев клинические исследования требуются и при внесении изменений в технологию производства ранее зарегистрированных препаратов.

Цель работы — аналитический обзор основных требований к проведению клинических исследований лекарственных препаратов фактора свертывания крови IX на основе обновленных документов Европейского агентства по лекарственным средствам.

Общая характеристика заболевания

Гемофилия обусловлена наследственной патологией системы гемостаза, что проявляется нарушением процесса тромбопластинообразования в системе свертывания крови. Причиной нарушения является мутация генов в X-хромосоме, кодирующих факторы свертывания крови, что приводит к снижению или полному отсутствию синтеза коагулирующих факторов — VIII, IX или XI.

Гемофилия наследуется по рецессивному признаку, сцепленному с полом. При этом гемофилией заболевают лица мужского пола в случае наследования патологически измененной X-хромосомы матери. Согласно современным представлениям в одной трети случаев заболевание развивается у лиц без отягощенной наследственности в том случае, если у матери отсутствуют повреждения X-хромосомы. При этом причиной заболевания является спонтанная мутация генов, кодирующих синтез факторов свертывания крови VIII или IX². Подробные сведения о данной патологии приведены в указанных руководствах, сообщениях отечественных и зарубежных авторов [1–6].

Выделяют три формы заболевания в зависимости от тяжести клинических проявлений, обусловленные степенью нарушения коагуляционной активности плазменных факторов свертывания крови:

- тяжелая форма (уровень активности фактора свертывания крови составляет менее 1%); 60–70% всех диагностируемых случаев гемофилии протекает в тяжелой форме; признаки заболевания, характеризующиеся развитием тяжелого геморрагического синдрома, появляются уже в раннем возрасте, на-

чиная с первых дней и месяцев жизни ребенка (кровотечения из пупочной раны, в местах инъекций, из десен при прорезывании и смене молочных зубов и т. д.);

- умеренная (среднетяжелая) форма (уровень активности фактора свертывания крови составляет 1–5%); как правило, клинические симптомы, характерные для гемофилии, развиваются в дошкольном возрасте; геморрагический синдром выражен умеренно; кровоизлияния в мышцы и суставы, обширные гематомы развиваются в результате травм; обострения заболевания наблюдаются 2–3 раза в год;

- легкая форма (уровень активности фактора свертывания крови составляет более 5%); как правило, клинические симптомы возникают в школьном возрасте; кровотечения появляются только после полученных травм или при медицинском вмешательстве (хирургические операции); обычно кровотечения более редкие и менее интенсивные.

Кроме форм тяжести клинических симптомов выделяют три типа гемофилии:

- гемофилия типа А (классический тип) встречается у 85% всех пациентов; заболевание обусловлено дефицитом фактора свертывания крови VIII;

- гемофилия типа В встречается у 13% всех пациентов; обусловлена недостаточной активностью фактора свертывания крови IX (плазменного компонента тромбопластина, фактора Кристмаса), участвующего в образовании активной тромбокиназы в I фазе свертывания крови, что приводит к нарушению формирования вторичной коагуляционной пробки;

- гемофилия типа С считается самым редко встречающимся типом заболевания, выявляется с частотой 1–2%; обусловлена недостаточностью синтеза фактора свертывания крови XI (предшественника тромбопластина).

Клиническая симптоматика указанных типов гемофилии одинакова, однако для дифференциальной диагностики и выбора лекарственных препаратов необходимо лабораторное подтверждение наличия дефицита факторов свертывания крови VIII или IX.

Фактор свертывания крови IX — фактор Кристмаса, антигемофильный α -глобулин В. Синтезируется в печени в виде неактивного белка-предшественника, который подвергается множественным посттрансляционным модификациям, секретируется в кровоток после протеолитического отщепления пропептида. Ген фактора IX расположен на X-хромосоме (Xq27.1-q27.2). Содержание фактора IX в плазме составляет около 0,005 г/л. Период полужизни в крови — 1,0–1,3 сут. Процент активности фактора IX в нормальной плазме составляет 70–130. Минимальный уровень, необходимый для гемостаза, — 20–30% [7].

Фактор IX принимает активное участие в первой фазе (протромбиназообразование) плазменного гемостаза, активиру-

¹ Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1–47. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x>

² Воробьев АИ, Андреев ЮН, Баркаган ЗС, Буланов АЮ. Руководство по гематологии. 3-е издание. Том 3. М.: Ньюдиамед; 2005.

Рукавицын ОА, ред. Гематология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.

ется факторами XIa, VIIIa. Являясь проферментом сериновой протеазы, активирует фактор X в комплексе с фактором VIII, ионами Ca²⁺ и фактором 3 тромбоцитов. В процессе свертывания крови фактор IX не потребляется. Фактор IX термостабилен, длительно сохраняется в плазме и сыворотке крови.

При отсутствии фактора IX развивается гемофилия В. При заболеваниях печени, таких как гепатиты, цирроз печени и др., отмечают снижение в крови содержания фактора IX. Аналогичные изменения наблюдают у пациентов, принимающих производные дикумарина и индадиола. Кровотечения при острых заболеваниях печени в большинстве случаев также связывают с дефицитом фактора IX. Однако недостаток фактора IX обнаруживается не только при заболеваниях печени, но также при болезни Гоше и у лиц с нефротическим синдромом.

Мутация гена, кодирующего синтез фактора IX, находящегося в локусе X-хромосомы, наблюдается в 7–10 раз реже, чем мутация гена фактора VIII. В связи с этим гемофилия В (болезнь Кристмаса) наблюдается значительно реже (приблизительно в 4 раза), чем гемофилия А³. Тяжелая форма гемофилии В, требующая регулярной заместительной терапии, встречается с частотой 1 случай на 30 000 мужчин, что составляет около 20% всех пациентов с гемофилией. E. I. Rogaev с соавт. [8] установили, что у представителей европейских королевских семей была именно гемофилия В и последний предполагаемый носитель заболевания скончался в 1940 г. В данной группе семей заболевание было обусловлено точечной мутацией, которая привела к нарушению сплайсинга мРНК фактора IX и вызвала появление альтернативной укороченной формы белка. В некоторых случаях мутации в области промотора гена фактора IX приводят к менее тяжелой форме заболевания, гемофилии В «Лейден», характеризующейся почти полным отсутствием фактора IX в детстве и устойчивым увеличением его уровня в период полового созревания до близких к норме значений [9].

Препараты, используемые для лечения гемофилии

Поскольку гемофилия относится к патологии наследственных геморрагических коагулопатий, что, как правило, связано с генетически детерминированным дефицитом активности факторов свертывания крови, основным видом лечения является заместительная терапия препаратами факторов свертывания крови. Это позволяет сохранить жизнь, трудоспособность и обеспечивает достойное качество жизни пациентов.

Для лечения гемофилии используют препараты, получаемые из плазмы крови доноров (концентраты на основе плазмы крови), и биотехнологические препараты.

Препараты, получаемые из плазмы крови доноров

Первым был зарегистрирован в 1966 г. лекарственный препарат фактора VIII, полученный из плазмы крови доноров, позднее зарегистрированы другие препараты факторов свертывания крови. Несмотря на успешность их клинического применения, они могут быть причиной инфицирования пациентов вирусами ВИЧ, гепатита В, гепатита С и др. Об этом свидетельствовали сообщения о заражении около 20 000 человек, получивших препараты плазменного происхождения в качестве заместительной терапии. Это потребовало совершенствования технологии производства, внедрения современных способов элиминации и инактивации вирусов. Предпринятые меры по снижению факторов риска возможного инфицирования пациентов были успешными, и с конца 1980-х годов случаев

инфицирования препаратами плазменного происхождения не зафиксировано.

Для обеспечения вирусной безопасности лекарственных препаратов должны быть соблюдены строгие требования, предъявляемые к производству любых биологических, в том числе и биотехнологических лекарственных препаратов, а также дополнительные требования, касающиеся препаратов, получаемых из крови человека. Вопросы, связанные с обеспечением безопасности указанных препаратов, отражены в международных и отечественных документах⁴, а также в работах ряда авторов [10–13].

Вирусная безопасность препаратов, получаемых из плазмы крови человека, включая препараты факторов свертывания крови, обеспечивается за счет тщательного отбора доноров, проведения исследований на выявление маркеров вирусных инфекций в образцах индивидуальных донаций и пулов плазмы крови. Также совершенствуются и разрабатываются новые тест-системы, используемые для серологической диагностики, и технологии амплификации нуклеиновых кислот при обнаружении вирусных ДНК и РНК, что способствует сокращению «периода серологического окна», в течение которого невозможно выявить инфекционный донорский материал.

Основными контаминантами, ассоциированными с лекарственными препаратами крови человека, являются такие гемотрансмиссивные вирусы, как вирусы гепатитов В, С, А, вирус иммунодефицита человека 1 и 2 типов, парвовирус В19 и любые другие новые вирусы, а также прочие агенты. В ряде случаев указанные вирусы могут приводить как к острой, так и к персистирующей или латентной инфекции.

Современные технологии, позволяющие включать в производственный процесс эффективные стадии очистки, обеспечивают полноту инактивации и/или элиминации потенциальных вирусов. На этапах производственного процесса используют способы очистки, обладающие различными механизмами действия, с целью эффективного воздействия на широкий диапазон вирусов, характеризующихся разными физико-химическими свойствами. Обязательным элементом выполнения указанных процедур является проведение валидации процессов инактивации и/или элиминации вирусов.

Используемые в производстве способы инактивации и/или элиминации вирусов в настоящее время считаются высокоэффективными и обеспечивают вирусную безопасность препаратов в отношении широкого спектра оболочечных вирусов (ВИЧ, вирусы гепатитов В и С). Однако они менее эффективны в отношении безоболочечных вирусов, таких как вирус гепатита А и парвовирус В19. При проведении клинических исследований безопасность препаратов в отношении безоболочечных вирусов не может быть адекватно оценена и полностью обеспечена. Это требует продолжения тщательного наблюдения за пациентами, участвовавшими в клиническом исследовании лекарственного препарата, и после окончания исследования. С этой целью должна быть разработана система сбора информации о пациентах, получающих препарат, которая позволит быстро реагировать на любые сообщения о развитии инфекционного заболевания у пациента с последующим полным исследованием причины заболевания для подтверждения или исключения возможности заражения за счет введения лекарственного препарата.

Необходимо отметить, что плазменные препараты фактора IX могут содержать другие коагуляционные факторы, такие

³ Воробьев АИ, Андреев ЮН, Баркаган ЗС, Буланов АЮ. Руководство по гематологии. 3-е издание. Том 3. М.: Ньюдиамед; 2005.

⁴ Guidance on plasma-derived medicinal products (EMA/CHMP/BWP/706271/2010). EMA; 2011.

как факторы II, VII и X. Их присутствие в лекарственном препарате связано с потенциальным риском развития тромбозов. В связи с этим особенно важным является соблюдение требований правил надлежащей производственной практики (GMP) в процессе производства препаратов факторов свертывания крови, что позволяет обеспечить чистоту, отсутствие тромбогенных примесей, а также снижение иммуногенного потенциала препаратов.

Биотехнологические лекарственные препараты

Одновременно с совершенствованием технологии получения препаратов из крови доноров проводились исследования по разработке препаратов факторов свертывания на основе технологии рекомбинантных ДНК. Препарат рекомбинантного фактора свертывания крови IX был зарегистрирован в 1997 г. Использование препаратов факторов свертывания крови на основе рекомбинантных белков исключает возможность инфицирования пациентов вирусами, поскольку безопасность биотехнологических лекарственных препаратов обеспечивается путем включения в производственный процесс эффективных стадий инактивации и/или элиминации потенциальных вирусов. Основные принципы, обеспечивающие вирусную безопасность в процессе производства таких препаратов, изложены в отечественных и международных документах⁵.

Поскольку производство рекомбинантных препаратов базируется на использовании нечеловеческих клеточных линий, не исключена вероятность присутствия в них различных контаминантов. Однако строгое соблюдение установленных требований к характеристике и оценке качества штаммов-продуцентов рекомбинантного белка обеспечивает получение препаратов надлежащего качества. При производстве биотехнологических лекарственных препаратов большое внимание уделяется вопросам очистки целевого белка, так как возможное присутствие гетерологичных белков, относящихся к производственным примесям, так же как и изменение структурных характеристик рекомбинантного белка, повышает иммуногенный потенциал препаратов.

Проявления «нежелательной» иммуногенности препаратов

Биологические лекарственные препараты, действующим веществом которых являются белки или гликопротеины, используемые для лечения хронических заболеваний, вводятся пациентам длительно, что часто сопровождается формированием специфических антител (АТ). При гемофилии проблемы, связанные с «нежелательной» иммуногенностью как рекомбинантных, так и плазменных препаратов факторов свертывания крови, требуют особого внимания, поскольку данные препараты используются в качестве заместительной терапии.

Формирование специфических АТ к препарату, определяемых термином ингибиторы, приводит к снижению или потере специфической активности факторов свертывания, что проявляется отсутствием клинического ответа на стандартную терапию, развитием кровотечений на фоне профилактического приема препаратов или развитием побочных реакций, в том числе и аллергических. Формирование ингибиторов считается самым тяжелым осложнением при лечении гемофилии.

У пациентов с тяжелой формой гемофилии В АТ выявляются приблизительно у 3–5% пациентов. При этом в 1,5–3% слу-

чаев наблюдается формирование высоких титров АТ, нейтрализующих фактор IX, что проявляется существенным снижением эффективности лечения. Большая вероятность формирования специфических АТ к препарату у пациентов с гемофилией В ассоциируется с мутациями и со значительной или полной делецией гена фактора IX, которую отмечают у 50% пациентов с ингибиторами. Пациенты с полной делецией генов подвергаются наибольшему риску развития тяжелых аллергических реакций, вплоть до анафилаксии. Отмечают, что до 50% пациентов с наличием ингибиторов подвержены риску развития тяжелых аллергических реакций и анафилаксии [14–16].

Для индукции иммунологической толерантности (ИИТ) при формировании ингибиторов в ряде случаев требуется постоянное увеличение количества вводимых доз или введение больших доз препаратов. Однако такой подход требует особого внимания, поскольку терапия, проводимая с целью ИИТ, может провоцировать развитие синдрома острой почечной недостаточности или анафилактических реакций. Предполагается, что часть нежелательных реакций, в частности при применении фактора IX, связана с его избыточной прокоагулянтной активностью.

В ряде научных сообщений обсуждаются вопросы, связанные с механизмами формирования ингибиторов при гемофилии, подходами к профилактике их развития, а также стратегиями формирования иммунной толерантности [14, 17, 18].

Исследования, касающиеся диагностики, терапии гемофилии и ее осложнений, перспективных разработок новых лекарственных препаратов, совершенствования технологии производства лекарственных препаратов, используемых для лечения пациентов с указанной патологией, продолжают. Подробная информация, отражающая указанные аспекты, приведена в ряде научных публикаций [19–23].

Основные принципы проведения клинических исследований препаратов фактора IX

Клинические исследования проводятся при разработке «новых» препаратов факторов свертывания крови. В ряде случаев они могут быть необходимы и при внесении изменений в процесс производства ранее зарегистрированных препаратов, используемых для лечения пациентов с гемофилией В. Вопрос о проведении клинических исследований решается на основе анализа результатов предварительно проведенных исследований по оценке качества и выполнения необходимого объема доклинических исследований. Вносимые изменения могут касаться внедрения новых способов очистки целевого белка, использования новых или дополнительных стадий инактивации и элиминации вирусов и др. Дизайн исследования препаратов, заявляемых для регистрации в качестве «новых» препаратов, отличается от дизайна исследования по доказательству сопоставимости препаратов, полученных до и после внесения изменений в процесс производства ранее зарегистрированного препарата. При проведении клинических исследований по оценке эффективности и безопасности принимают во внимание особенности препаратов, источник их получения (препараты на основе человеческих плазменных коагуляционных факторов или препараты, полученные по технологии рекомбинантных ДНК).

⁵ ICH Q5A (R1) Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin. ICH; 1999.

Note for guidance on virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses (CPMP/BWP/268/95). EMEA; 1996.

Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products (EMA/CHMP/BWP/398498/2005). EMEA; 2008.

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

При разработке программы клинических исследований прежде всего должны быть учтены общие рекомендации, изложенные в руководствах по Надлежащей клинической практике (GCP)⁶. Вопросы, касающиеся проведения клинических исследований препаратов факторов свертывания крови, отражены в отечественных⁷ и международных документах⁸.

Следует отметить, что руководящие документы регулярно обновляются на основании накопленного опыта применения лекарственных препаратов, используемых для лечения гемофилии, и новых научных достижений в изучении указанной патологии. В данном обзоре представлены основные принципы проведения клинических исследований препаратов фактора IX, изложенные в обновленном документе Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA)⁹.

В соответствии с рекомендациями базового документа EMA при регистрации «новых» препаратов фактора IX, как рекомбинантных, так и полученных из плазмы крови, прежде всего должны быть проведены клинические исследования по изучению фармакокинетики (ФК). Оценку проводят по следующим показателям: период полувыведения, площадь под кривой (AUC), клиренс и восстановление активности фактора свертывания.

При проведении фармакокинетических исследований рекомендуется использовать один и тот же метод при анализе образцов крови пациента и определении содержания фактора IX в препарате. Это связано с тем, что для определения фактора IX существует несколько методик, и в зависимости от используемого метода, реагентов и стандартных образцов значения оцениваемых показателей могут значительно отличаться и влиять на результаты мониторинга исследуемых образцов крови.

Для получения оптимальных результатов и снижения их вариабельности исследования желательно проводить централизованно в одной лаборатории. Необходимо также учитывать следующие обстоятельства. Если препараты фактора IX, используемые при проведении клинических исследований, согласно маркировке имеют разную активность, т.е. содержат разное количество активного вещества, то после восстановления концентрация фактора IX может значительно различаться. В связи с этим следует исследовать ФК препарата с самой низкой и самой высокой концентрацией.

Далее оценивают эффективность и безопасность препарата с участием пациентов всех возрастных групп. Оценка эффективности лечения препаратом фактора IX складывается из оценки профилактической эффективности (при регулярном использовании препарата для профилактики спонтанных кровотечений), а также терапевтической эффективности (при использовании по требованию, например, для купирования уже развившегося кровотечения). Оценка проводится как са-

мым пациентом, так и лечащим врачом за период как минимум 50-дневного введения препарата (50 ДВ).

Во время проведения клинических исследований у всех пациентов, получающих препарат фактора IX, должны оцениваться параметры безопасности, включая оценку иммуногенности и других нежелательных реакций, а также влияния препарата на жизненно важные показатели¹⁰.

Для определения ингибиторов используют метод Бетезда (Bethesda) или его модификацию (метод Бетезда в модификации Неймегена (Nijmegen)). Титр ингибиторов указывают в единицах Бетезда (БЕ/ВУ) в 1 мл. За 1 единицу Бетезда принято считать такое количество АТ, которое блокирует 50% активности фактора в контрольном образце плазмы крови. Для вычисления активности ингибиторов плазму крови пациента последовательно разводят до концентрации, которая блокирует 50% или менее активности фактора в контрольной плазме крови. После этого, зная степень разведения плазмы крови пациента, определяют активность ингибитора. Диагноз ингибиторной гемофилии устанавливается при титре ингибитора $\geq 0,6$ БЕ.

Как правило, при низком титре (менее 5 БЕ) ингибиторы выявляются непостоянно. При титрах более 5 БЕ («высокоответчающие пациенты») присутствие ингибиторов носит постоянный характер. Наиболее часто ингибиторы формируются в первые 50 дней введения (ДВ) препаратов фактора свертывания крови и после интенсивной терапии при хирургическом вмешательстве.

При исследовании иммуногенности процедуру забора образцов крови для определения ингибиторов рекомендуется проводить не ранее, чем через 3 дня после введения лекарственного препарата, поскольку отмывочный период составляет 4 дня. Соблюдение указанных сроков позволяет исключить влияние на результаты определения ингибиторов остаточного содержания препарата в исследуемых образцах. При этом следует учитывать специфические свойства препарата, например увеличенный период полувыведения, что может потребовать изменения сроков процедуры забора образцов крови, т.е. взятие образцов в более поздние сроки.

При проведении клинических исследований у детей ингибиторы рекомендуют проверять каждые 5 дней при введении первых 20 ДВ, затем каждые 10 дней с 21 до 50 ДВ и далее не менее 2 раз в год до 150 ДВ. Пациенты, получившие более 150 ДВ, тестируются на наличие ингибиторов 1 раз в год и в зависимости от клинических показаний.

В случае выявления ингибиторов должна быть проанализирована полная информация о пациентах с оценкой частоты выявления специфических АТ, установления их влияния на клинические эффекты, т.е. определена клиническая значимость наличия ингибиторов, а также собраны сведения о терапевтических дозах и количестве дней приема препарата.

⁶ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. М.: Гриф и К; 2019.

Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2013.

Guideline for good clinical practice E6(R1). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1996.

ICH Topic E 8 General considerations for clinical trials. Note for guidance on general considerations for clinical trials (CPMP/ICH/291/95). EMEA; 1998.

Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical product. WHO Technical Report Series, No. 850, 1995, Annex 3.

Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins (CHMP/EWP/89249/2004). EMEA; 2007.

⁷ Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Ч. 2. М.: Гриф и К.; 2013.

⁸ Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products (EMA/CHMP/BPWP/144552/2009). EMA; 2015.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products-revision_en.pdf

Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products (EMA/CHMP/BPWP/144552/2009). EMA; 2011.

⁹ Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products (EMA/CHMP/BPWP/144552/2009). EMA; 2015.

¹⁰ Там же.

Риск развития тромбообразования, т.е. тромбогенность, также должна рассматриваться как потенциальная проблема безопасности. При исследованиях «новых» препаратов фактора IX для оценки возможного риска развития тромбоэмболических осложнений проводят определение маркеров активации коагуляции (фрагменты протромбина 1 + 2, комплексы тромбин–антитромбин (ТАТ) и D-димеров).

Образцы сыворотки крови пациентов, включенных в клиническое исследование, полученные до и в процессе лечения, должны храниться при температуре минус 70 °С для того, чтобы при необходимости провести их повторное тестирование.

Результаты исследований, проведенных до регистрации препарата, должны быть подтверждены в последующих пострегистрационных клинических исследованиях, а также должна быть получена дополнительная информация по эффективности и безопасности, включая сведения по иммуногенности препарата.

Исследования по доказательству сопоставимости препаратов, произведенных до и после внесения изменений в процессе производства, осуществляют поэтапно, начиная с исследований по оценке качества, которые при необходимости должны быть подтверждены результатами доклинических и/или клинических исследований. Объем клинических данных, которые должны быть предоставлены в регуляторный орган для утверждения внесенных изменений, определяется в каждом конкретном случае индивидуально и зависит от потенциального влияния на свойства препарата изменений, внесенных в процесс производства. Объем может варьировать от сравнительных фармакокинетических исследований препаратов, полученных до и после внесения изменений, до полного объема клинических исследований, требуемых для «нового» препарата.

Клинические исследования при регистрации препаратов фактора IX, заявляемых как «новые»

При разработке «новых» препаратов на основе рекомбинантного фактора IX проводятся клинические исследования с участием ранее леченных пациентов (РЛП) и ранее не леченных пациентов (РНП). Это могут быть препараты на основе новых генетических конструкций или препараты на основе модифицированной молекулы фактора IX. При этом модификация выполнена с целью изменения фармакологических эффектов, например за счет изменения параметров ФК (увеличение времени полувыведения) и др. Подобные исследования (с участием РЛП и РНП) также проводятся для препаратов фактора IX, изготовленных с использованием новых способов получения рекомбинантного белка, например новой линии клеток, имеющей ограниченный опыт применения.

Включение в предрегистрационные клинические исследования «нового» препарата не только РЛП препаратами фактора IX, но и РНП необходимо с целью адекватной оценки эффективности и безопасности препаратов для данной популяции пациентов. РНП считаются пациенты, которые никогда не получали лечение препаратами свертывания крови, однако они могли предварительно получать компоненты крови¹¹.

В случае плазменных препаратов фактора IX, например с использованием новых способов производства, необходимость в проведении клинических исследований с участием РНП рассматривается для каждого конкретного случая.

Поскольку гемофилия В относится к орфанным заболеваниям, в клинические исследования может быть включено

ограниченное число пациентов. Однако их количество должно быть оптимальным по соотношению получения необходимых клинических данных для оценки эффективности и безопасности препарата и наличия пациентов с редким заболеванием. Как правило, достаточным считается включение в клинические исследования как минимум 40 РЛП, что позволяет получить необходимую информацию об эффективности препарата (в плане восстановления достаточного уровня фактора IX для купирования развившегося кровотечения и предотвращения спонтанных), а также об общей безопасности препарата.

Важен поэтапный подход включения пациентов в клинические исследования относительно возраста и предварительного лечения препаратами фактора IX. Изначально в исследование включаются РЛП в возрасте 12 лет и старше. Дети от 0 до 12 лет могут быть включены в исследование после завершения изучения ФК, эффективности и безопасности препарата у 10 РЛП старшего возраста (12 лет и старше), которые получили не менее 50 ДВ. При этом следует предусмотреть последовательность включения детей в исследование — вначале дети от 6 до 12 лет, затем дети младше 6 лет. Исследования с участием детей в возрасте до 12 лет также должны начинаться с изучения ФК с последующим исследованием эффективности и безопасности не менее 50 ДВ у 20 пациентов в каждой из указанных возрастных подгрупп.

Для оценки индивидуального ответа пациента до первого введения «нового» препарата фактора IX должна быть доступна информация по ФК при предыдущем применении препарата фактора IX (исторические или недавно полученные данные как минимум по восстановлению активности и периоду полувыведения препарата).

Клинические исследования детской популяции с участием РНП следует начинать после того, как будут завершены и проанализированы результаты исследований 10 РЛП в возрасте до 12 лет, получивших по 50 ДВ. При этом как минимум 5 пациентов из указанных 10 должны быть в возрасте до 6 лет. К моменту регистрации «нового» препарата должны быть получены и проанализированы результаты оценки эффективности и безопасности по 20 РНП, получившим не менее 50 ДВ препарата¹².

При проведении клинических исследований должно использоваться не менее 3 серий препарата.

Основные положения, касающиеся принципов проведения клинических исследований «новых» препаратов фактора IX, отражены в таблице 1.

Оценка фармакокинетики и эффективности препаратов фактора IX при исследовании ранее леченных пациентов

Пациенты в возрасте 12 лет и старше

Оценка параметров фармакокинетики. Фармакокинетические исследования должны быть выполнены по крайней мере у 12 РЛП (более 150 ДВ) с гемофилией В (фактор IX $\leq 2\%$). Пациенты не должны получать инфузионно любой из препаратов фактора IX в течение как минимум 4 дней (отмывочный период). У них не должно быть проявлений иммунодефицита, т.е. они должны быть иммунокомпетентными. В случае ВИЧ-положительных пациентов содержание CD4-Лф должно составлять не менее 200 клеток/мкл, при этом уровень вирусной нагрузки должен быть менее 200 частиц/мкл или менее 400 000 копий/мл. У исследуемых пациентов не должно на-

¹¹ Там же.

¹² Там же.

блюдаются спонтанных кровотечений и должны отсутствовать ингибиторы¹³.

При изучении ФК препарат фактора IX вводят в дозе 50–75 МЕ/кг и оценивают следующие показатели: уровень восстановления активности фактора, период полувыведения *in vivo*, площадь под кривой (*AUC*) и клиренс. Показатель восстановления активности препарата определяется как пик, зафиксированный в первый час после инфузии, и выражается в МЕ/мл или МЕ/кг.

Для определения исходного уровня оцениваемых показателей образцы крови берут непосредственно перед введением препарата фактора IX, через 10–15, 30 мин и 1 ч. Указанное время соответствует интервалу после завершения инфузии. Дополнительные сроки процедуры забора образцов включают 3, 6, 9, 24, 48 и 50 ч после инфузии. Необходимо фиксировать временной интервал после инфузии до взятия образцов, который следует учитывать при анализе результатов. Взятие образцов через 72 ч не является обязательным, если пациенту была введена доза, не превышающая 75 МЕ/кг.

При исследовании препаратов, имеющих продолжительный период полувыведения, для более корректной оценки сроков восстановления активности фактора IX точки забора образцов могут быть изменены.

С целью получения более детальной информации по результатам клинических исследований проводят дополнительный анализ параметров ФК с учетом массы тела пациентов с распределением их по группам (с нормальным диапазоном массы тела, избыточной или недостаточной массой).

Участвующие в исследовании ФК пациенты должны продолжать и далее лечение препаратом в тех же дозах. Через 3–6 месяцев у них повторно определяют аналогичные параметры ФК, а также проводят исследования по определению ингибиторов¹⁴.

Оценка эффективности при хирургических вмешательствах. Оценка клинической эффективности препарата фактора IX должна проводиться как минимум у 20 РЛП в возрасте 12 лет и старше, получивших более 150 ДВ, с гемофилией В (фактор IX $\leq 2\%$). В период наблюдения должен быть оценен клинический ответ пациентов на воздействие не менее 50 ДВ. У тех пациентов, которые получали препарат, находясь на лечении в стационаре по поводу купирования обильных кровотечений, ответ, оцениваемый врачом, определяется как «отсутствие», «умеренный», «хороший» или «отличный». Кроме того, при проведении исследований по оценке эффективности врачом должен определяться ответ как минимум у 5 пациентов, у которых было по меньшей мере 10 хирургических вмешательств (включая обширные операции) с оценкой эффективности гемостаза, потери крови и потребностей в переливаниях крови.

Клиническую оценку эффективности препарата фактора IX в отношении длительной профилактики следует проводить у пациентов, которые получали лечение в течение 6 месяцев, регистрируя количество терапевтических процедур, частоту и интервалы между эпизодами кровоизлияний. При этом проводят учет количества инфузий и введенного препарата фактора IX, рассчитывая потребление препарата в МЕ/кг в месяц и в год. Также рассчитывают количество препарата (в МЕ/кг), которое потребовалось в случае его использования по каждо-

му из следующих показаний, — для профилактики или лечения (в последнем случае выделяют необходимость введения препарата для купирования кровотечения или при хирургическом вмешательстве)¹⁵.

Непрерывная инфузия. Оценка эффективности непрерывной инфузионной терапии должна проводиться по крайней мере у 10 пациентов с тяжелой формой гемофилии В (фактор IX $\leq 2\%$), которым в плановом порядке проводятся обширные хирургические операции.

Каждому пациенту перед операцией проводят фармакокинетический анализ для того, чтобы определить значение клиренса. По величине клиренса рассчитывают начальную скорость инфузии препарата, затем после первых 24 ч непрерывной инфузии ежедневно рассчитывают величину клиренса по формуле с использованием уровня устойчивого состояния и известной скорости инфузии.

Результатом клинического исследования является оценка эффективности и безопасности препарата во время операции и в течение как минимум 6 дней после операции с учетом потребления фактора IX, гемостатического ответа и кровопотери, потребности в переливании крови, а также местных и системных нежелательных реакций¹⁶.

Пациенты младше 12 лет

Дети младше 12 лет могут быть включены в клинические исследования только после оценки безопасности 50 ДВ препарата у 10 детей в возрасте от 12 лет и старше, участвующих в клиническом исследовании как РЛП. Исследования детей более младшего возраста важны, так как реакция на введение препарата у детей и взрослых может существенно отличаться.

В исследование включают не менее 20 детей, предварительно получавших лечение препаратами фактора IX (более 50 ДВ), которых разделяют на 2 возрастные когорты. Как минимум 10 пациентов должны быть в возрасте от 6 до 12 лет, и еще 10 — младше 6 лет.

Клинические исследования проводятся поэтапно и начинаются с оценки ФК параметров (показатель восстановления, период полувыведения *in vivo*, *AUC* и клиренс). Количество процедур забора образцов крови у детей может быть уменьшено, временные точки могут быть следующими: непосредственно перед введением препарата (базовый уровень), через 1, 10, 24 и 48 ч после инфузии препарата. Для препаратов фактора IX с длительным периодом полувыведения могут потребоваться дополнительные сроки процедуры забора образцов. Очень важно зафиксировать точное время процедуры забора образцов и учитывать его при анализе результатов. При проведении исследований дети должны получить как минимум 50 ДВ препарата, что соответствует рекомендациям для предрегистрационных клинических исследований¹⁷.

У всех пациентов должно проводиться тестирование на выявление ингибиторов. При их обнаружении должен осуществляться анализ с учетом частоты выявления, срока формирования ингибиторов (количества ДВ препарата) и их клинической значимости.

Как правило, результаты клинических исследований, проведенных до регистрации препаратов с участием небольшого числа пациентов, считаются недостаточными для оценки всех аспектов терапии препаратами фактора IX, что в особенности

¹³ Там же.

¹⁴ Там же.

¹⁵ Там же.

¹⁶ Там же.

¹⁷ Там же.

касается вопросов безопасности, связанных с иммуногенностью. В связи с этим для получения дополнительной информации и подтверждения результатов предрегистрационных исследований должны быть проведены клинические исследования после регистрации препарата.

План управления рисками

Для каждого конкретного препарата план управления рисками (ПУР) должен быть составлен с учетом результатов исследования, полученных в процессе предрегистрационных исследований, и с учетом общих рекомендаций по формированию ПУР, включая правила надлежущей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза¹⁸. В ПУР должны быть отражены основные вопросы, касающиеся информации о препарате фактора IX, являющемся «новым» или препаратом, в процесс производства которого внесены значительные изменения, а также сведения, полученные при разработке препарата.

Ниже приведены вопросы, которые должны быть отражены в ПУР. Поскольку наиболее серьезным осложнением при гемофилии является образование ингибиторов, в сводный отчет, представляемый в уполномоченный орган, включаются сведения об ингибиторах, зарегистрированных *de novo* или транзиторных (определяемых периодически). Также представляется информация, отражающая следующие вопросы: источник сообщения об ингибиторах (отчеты клинических исследований, пострегистративный мониторинг, спонтанные сообщения и др.), титр ингибиторов (низкий или высокий), периодически выявляемые ингибиторы и др. Для окончательного заключения о наличии ингибиторов у пациента необходимо подтверждение путем повторного анализа второго отдельно взятого образца в центральной лаборатории.

Следует отметить, что риски образования ингибиторов фактора IX определяются следующими факторами: тяжесть гемофилии; терапевтический статус (РНП или РЛП); кумулятивное воздействие препаратов фактора IX (общее количество ДВ препарата и доза на одно введение); вид мутации гена, кодирующего синтез фактора IX; этническая принадлежность пациента; возраст пациента на момент начала терапии; интенсивность терапии и др.

Также выделяют риски для отдельных групп пациентов:

- пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство, у которых впоследствии сформировались ингибиторы;
- пациенты, у которых была замена одного препарата на другой препарат фактора IX.

Данные по пациентам с заменой препарата должны быть проанализированы отдельно, так как указанные пациенты имеют высокий риск формирования ингибиторов, и у них возможно снижение или отсутствие клинического эффекта. Особенно это важно для препаратов в случае внесения значительных изменений в процесс их производства.

Следует учитывать, что на формирование ингибиторов могут указывать отсутствие клинического эффекта от лечения лекарственным препаратом и развитие кровотечений. Таким пациентам требуется проведение исследований по следующим показателям: восстановление активности фактора, определение периода полувыведения, подтверждение наличия ингибиторов и их характеристика.

Кроме того, важное значение имеет определение рисков развития ожидаемых нежелательных реакций. Известно, что

при применении препаратов фактора IX возможно развитие реакций гиперчувствительности и анафилактических реакций, которые следует классифицировать в соответствии с местными и системными реакциями. Реакции могут быть результатом формирования иммунного ответа как на действующее вещество препарата, вспомогательные вещества, так и на посторонние примеси, в том числе белки клеток-хозяина, реагенты, используемые в процессе производства и др. Пациенты, у которых развилась анафилактическая реакция, должны быть тщательно обследованы, включая контроль на наличие ингибиторов. В представляемый отчет включают сведения о статусе терапии (например, РНП или РЛП), данные о характеристике класса иммуноглобулинов АТ к фактору IX (IgE или IgG) и др.

Следует отметить, что большое значение при применении препаратов свертывания крови имеет тщательный контроль за развитием тромботических осложнений, сведения о которых сообщаются в уполномоченный орган и включаются в сводный отчет. Дополнением к ПУР является протокол пострегистративных исследований.

Пострегистративные исследования

После регистрации лекарственного препарата с целью получения дополнительной информации и подтверждения результатов проведенных исследований должны быть проведены пострегистративные клинические исследования. Особое внимание должно быть уделено вопросам безопасности, связанной с проявлениями иммуногенности, что сопровождается формированием специфических АТ к фактору IX, развитием побочных реакций (анафилактических и анафилактоидных), а также тромботическими осложнениями. При проведении данных исследований оценивается также общая безопасность и клиническая эффективность препарата.

При выборе пациентов предпочтительным является включение в исследование добровольцев, проживающих в тех регионах, в которых предполагается использование препарата. В исследование могут быть включены пациенты с тяжелой гемофилией после успешной терапии, проведенной с целью ИИТ. Результаты исследования указанных пациентов важны в отношении получения информации о безопасности и эффективности препарата для этой когорты пациентов. Доля таких пациентов не должна превышать 25% всей исследуемой популяции¹⁹.

В пострегистративное исследование требуется включение как минимум 50 пациентов. Для препаратов фактора IX, полученных из плазмы крови, изготовленных по известной технологии, в исследование может быть включено меньшее количество пациентов при предоставлении соответствующего обоснования.

В исследование включают РЛП, которые получили более 150 ДВ, независимо от их возраста. Последующее наблюдение за каждым пациентом должно продолжаться до получения не менее 100 ДВ. Как правило, все пациенты, которые участвовали в предрегистративных клинических исследованиях, могут быть включены в последующие пострегистративные исследования. Желательно сбалансированное распределение пациентов по возрасту. Пациенты, включенные в исследование, не должны иметь клинических проявлений, указывающих на наличие ингибиторов. Данные об отсутствии ингибиторов

¹⁸ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

¹⁹ Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunshoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013;19(1):e1–47. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x>

Таблица 1. Клинические исследования «новых» препаратов фактора IX²⁰
Table 1. Clinical trials with “new” factor IX products²⁰

Участники исследования Trial subjects	Исследуемые параметры Investigation	Оцениваемые показатели. Рекомендуемые условия Parameters. Recommended conditions
Предрегистрационные исследования с участием РЛП в возрасте 12 лет и старше Pre-authorisation studies in previously treated patients (PTPs) from the age of 12 and above		
12 пациентов (фактор IX ≤2%) без ингибиторов и без спонтанных кровотечений 12 patients (factor IX ≤2%) without inhibitors and without spontaneous bleeding	Фармакокинетика Pharmacokinetics	Восстановление активности фактора IX, период полувыведения, AUC, клиренс. Пациенты должны пройти повторное тестирование через 3–6 месяцев (включая анализ на ингибиторы фактора IX) Factor IX activity recovery, half-life, AUC, clearance. Patients should be re-tested after 3–6 months (including factor IX inhibitor assay)
	Безопасность Safety	Артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура, частота дыхания. Побочные реакции. Тромбогенность Blood pressure, heart rate, temperature, respiratory rate. Adverse reactions. Thrombogenicity
5 пациентов (фактор IX ≤2%), перенесших по меньшей мере 10 хирургических вмешательств 5 patients (factor IX ≤2%) who underwent at least 10 surgical procedures	Клиническая эффективность Clinical efficacy	Эффективность гемостаза, кровопотеря и потребность в переливании. Потребление фактора IX Efficacy of haemostasis, loss of blood and requirement for transfusion. Factor IX consumption
	Безопасность Safety	Побочные реакции. Тромбогенность Adverse reactions. Thrombogenicity
Эффективность и безопасность у 20 пациентов (фактор IX ≤2% и CD4 >200 клеток/мкл) Efficacy and safety in 20 patients (factor IX ≤2% and CD4 >200 cells/μl)	Клиническая эффективность Clinical efficacy	Потребление фактора IX, оценка врачом ответа при лечении обильных кровотечений Factor IX consumption, physician's assessment of response in treatment of major bleedings
	Иммуногенность Immunogenicity	Титр ингибиторов в единицах Бетезда — непосредственно перед первым введением препарата, после 10–15 ДВ, 50–75 ДВ и в случае подозрений на образование ингибиторов. Продолжительность как минимум 50 ДВ Inhibitor titre in Bethesda Units immediately before first exposure, ED10–15, ED50–75 and if there is any suspicion of inhibitor development. Continue for a minimum of 50 exposure days
	Безопасность Safety	Побочные реакции. Тромбогенность Adverse reactions. Thrombogenicity
Предрегистрационные исследования с участием РЛП в возрасте младше 12 лет (исследования начинают после получения и анализа результатов исследования 10 РЛП в возрасте 12 лет и старше, получивших 50 ДВ) Pre-authorisation studies in previously treated patients (PTPs) under the age of 12 (to be started after results of 50 EDs in 10 PTPs ≥12 years have become available and have been analysed)		
10 пациентов (возраст от 6 до 12 лет, фактор IX ≤2%) без ингибиторов и без спонтанных кровотечений 10 patients (6–12 years, factor IX ≤2%) without inhibitors and without spontaneous bleeding 10 пациентов (более 50 ДВ, младше 6 лет, фактор IX ≤2%) без ингибиторов и без спонтанных кровотечений 10 patients (>50 EDs, <6 years, factor IX ≤2%) without inhibitors and without spontaneous bleeding	Фармакокинетика Pharmacokinetics	Восстановление активности фактора IX, период полувыведения, AUC, клиренс Factor IX activity recovery, half-life, AUC, clearance
	Безопасность Safety	Артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура, частота дыхания. Побочные реакции. Тромбогенность Blood pressure, heart rate, temperature, respiratory rate. Adverse reactions. Thrombogenicity

²⁰ Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products (EMA/CHMP/BPWP/144552/2009). EMA; 2015.

<p>Многоцентровое исследование с участием 20 детей, разделенных на 2 возрастные подгруппы, включающие 10 РЛП (от 6 до 12 лет) и 10 детей (младше 6 лет, получивших более 50 ДВ)</p> <p>Multicentre trial in 20 children allocated to 2 cohorts of 10 previously treated patients (6–<12 years) and 10 children (<6 years, >50 EDs)</p>	<p>Клиническая эффективность Clinical efficacy</p>	<p>Потребление фактора IX, оценка врачом ответа при лечении обильных кровотечений Factor IX consumption, physician's assessment of response in treatment of major bleedings</p>
	<p>Иммуногенность Immunogenicity</p>	<p>Тестирование на наличие ингибиторов непосредственно перед первым введением препарата, после 10–15 ДВ, 50–75 ДВ и в случае подозрения на образование ингибиторов. Продолжительность как минимум 50 ДВ Inhibitor testing immediately before first exposure, ED10–15, ED50–75 and if there is any suspicion of inhibitor development. Continue until a minimum of 50 exposure days</p>
	<p>Безопасность Safety</p>	<p>Побочные реакции. Тромбогенность Adverse reactions. Thrombogenicity</p>
<p>Пострегистрационные исследования Post-marketing investigation</p>		
<p>50 РЛП получают в общей сложности 100 ДВ (РЛП из предрегистрационного исследования могут продолжить участие в исследовании до получения 100 ДВ, «вновь включенные» РЛП должны получить 100 ДВ) 50 previously treated patients for 100 EDs in total (previously treated patients from pre-authorisation studies can be followed up to 100 EDs, “new” previously treated patients for 100 EDs)</p>	<p>Клиническая эффективность. Иммуногенность. Безопасность Clinical efficacy. Immunogenicity. Safety</p>	<p>Необходимо предоставить протокол в соответствии с указаниями, приведенными в тексте Protocol should be provided according to the requirements given in the text</p>
<p>Предрегистрационные исследования РНП (начинают после завершения и анализа результатов исследования 10 детей (как РЛП), получивших 50 ДВ (в возрасте от 0 до 12 лет, не менее 5 из которых должны быть младше 6 лет), и после завершения исследований фармакокинетики у детей в возрасте от 0 до 12 лет) Pre-authorisation studies in previously untreated patients (to be started after results of 50 EDs in 10 previously treated patients (of 0–12 years, at least 5 of which must be <6 years), have become available and have been analysed, and after completion of pharmacokinetic studies in children of 0–12 years)</p>		
<p>20 пациентов (наблюдение до получения не менее 50 ДВ) 20 patients (for at least 50 EDs)</p>	<p>Клиническая эффективность Clinical efficacy</p>	<p>Потребление фактора IX, оценка врачом ответа на лечение обильных кровотечений Factor IX consumption, physician's assessment of response in treatment of major bleedings</p>
	<p>Иммуногенность Immunogenicity</p>	<p>Тестирование на наличие ингибиторов — непосредственно перед первым введением препарата, после 10–15 ДВ, 50 ДВ и в случае подозрения на образование ингибиторов. Продолжительность как минимум 50 ДВ Inhibitor testing immediately before first exposure, ED10–15, ED50–75 and if there is any suspicion of inhibitor development. Continue until a minimum of 50 exposure days</p>
	<p>Безопасность Safety</p>	<p>Побочные реакции, артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура. Тромбогенность Adverse reactions, blood pressure, heart rate, temperature. Thrombogenicity</p>

Примечание. РЛП — ранее леченные пациенты; РНП — ранее не леченные пациенты; ДВ — дней введения препарата.
Note. ED—exposure day.

на момент включения в исследование должны быть подтверждены в центральной лаборатории.

В пострегистрационные исследования включают также РНП, часть которых участвовала в предрегистрационных исследованиях как РНП. При этом под наблюдением должны находиться по меньшей мере 20–40 РНП до получения 100 ДВ (из которых 20 РНП участвовали в предрегистрационных исследованиях).

Отчет о выполнении исследований должен быть представлен в регуляторный орган через 2 года после регистрации препарата, что дает возможность оценить правильность выбора пациентов, ход выполнения, результативность и соблюдение сроков проведения исследования. Пострегистрационные исследования должны быть завершены в течение 4 лет.

Заключение

Современные достижения в области биотехнологии обеспечивают разработку новых лекарственных препаратов для лечения гемофилии, кроме того, происходит совершенствование технологического процесса производства ранее зарегистрированных препаратов, что в ряде случаев требует проведения клинических исследований. Соблюдение основных принципов разработки программы клинических исследований и их проведения с учетом рекомендаций, изложенных в обновленном документе Европейского агентства по лекарственным средствам, позволяет адекватно оценивать как эффективность, так и безопасность лекарственных препаратов свертывания крови. Следует учитывать, что пациенты с гемофилией нуждаются в проведении постоянной заместительной терапии

препаратами факторов свертывания крови для предотвращения и купирования опасных для жизни кровоизлияний. Поскольку указанные препараты имеют белковую природу, их длительное применение провоцирует формирование специфических антител — ингибиторов, которые приводят либо к потере эффективности лекарственного препарата, либо к развитию побочных аллергических реакций. Данное положение необходимо учитывать при проведении клинических исследований.

Гармонизация требований проведения клинических исследований при разработке и обновлении отечественных документов на основании анализа опыта применения лекарственных препаратов, используемых для лечения гемофилии, и научных достижений в изучении указанной патологии будут способствовать внедрению в медицинскую практику современных препаратов для успешной терапии пациентов с гемофилией.

Вклад авторов. **Ж. И. Авдеева** — анализ и обобщение данных, изложенных в нормативных документах и научной литературе, написание, доработка текста; **А. А. Солдатов** — сбор, анализ и систематизация данных, изложенных в нормативных документах; **В. П. Бондарев** — окончательное утверждение версии рукописи для публикации; **В. А. Меркулов** — разработка дизайна обзорно-аналитического исследования.

Authors' contributions. **Zhanna I. Avdeeva**—analysis and consolidation of data from scientific and regulatory documents, writing, revising of the text; **Aleksandr I. Soldatov**—collection, analysis and systematisation of data from regulatory documents; **Vladimir P. Bondarev**—final approval of the version for publication; **Vadim A. Merkulov**—development of the analytical study design.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590046-9).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Литература/References

1. Зозуля НИ, Свиринов ПВ. *Диагностика и лечение гемофилии. Национальные клинические рекомендации*. М.: Национальное гематологическое общество; 2014. [Zozulya NI, Svirin PV. *Diagnosis and treatment of hemophilia*. Moscow: Natsional'noe gematologicheskoe obshchestvo; 2014 (In Russ.)]
2. Волкова СА, Боровков НН. *Основы клинической гематологии*. Учебное пособие. Н. Новгород: НижГМА; 2013. [Volkova SA, Borovkov NN. *Clinical Hematology Basics*. Study guide. Nizhny Novgorod: NizhGMA; 2013 (In Russ.)]
3. Бломбек М, Антонович И, ред. *Нарушения свертывания крови. Практические рекомендации по диагностике и лечению*. М.: Медицинская литература; 2014. [Blombek M, Antonovich J, eds. *Blood coagulation disorders. Practical recommendations for diagnosis and treatment*. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2014 (In Russ.)]
4. Сараева НО. *Гематология*. Учебное пособие. Изд. 2-е, перераб. Иркутск: ИГМУ; 2015. [Saraeva NO. *Hematology*. Study guide. 2nd ed. Irkutsk: IGMU; 2015 (In Russ.)]

5. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, eds. *Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2001.
6. DeLoughery TG, ed. *Hemostasis and thrombosis*. 2nd ed. Georgetown, TX: Landes Bioscience; 2019. 23–31.
7. Баркаган ЗС, Момот АП. *Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза*. М.: Ньюдиамед; 2008. [Barkagan ZS, Momot AP. *Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders*. Moscow: N'yudiamed; 2008 (In Russ.)]
8. Rogaeв EI, Grigorenko AP, Faskhutdinova G, Kittler EL, Moliaka YK. Genotype analysis identifies the cause of the «royal disease». *Science*. 2009;326(5954):817. <https://doi.org/10.1126/science.1180660>
9. Reitsma PH, Bertina RM, Ploos van Amstel JK, Riemens A, Briet E. The putative factor IX gene promoter in hemophilia B Leyden. *Blood*. 1988;72(3):1074–6.
10. Русанов ВМ, Левин И. *Лечебные препараты крови*. М.: Медпрактика-М; 2004. [Rusanov VM, Levin I. *Blood medicines*. Moscow: Medpraktika-M; 2004 (In Russ.)]
11. Зубкова НВ. Обеспечение инфекционной безопасности препаратов из плазмы крови доноров. *Гематология и трансфузиология*. 2014;59(2):44–9. [Zubkova NV. Infection safety of donor plasma preparations. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2014;59(2):44–9 (In Russ.)]
12. Дереза ТЛ, Скрылева ИА, Кутурова ОГ, Берковский АЛ. Выделение плазменного фактора свертывания крови IX высокой степени очистки. *Гематология и трансфузиология*. 2014;59(2):25–9. [Dereza TL, Skryleva IA, Kuturova OG, Berkovsky AL. Isolation of highly purified plasma factor IX. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2014;59(2):25–9 (In Russ.)]
13. Velthove KJ, Over J, Abbink K, Janssen MP. Viral safety of human plasma-derived medicinal products: impact of regulation requirements. *Transfus Med Rev*. 2013;27(3):179–83. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2013.05.002>
14. DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. *Br J Haematol*. 2007;138(3):305–15. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06657.x>
15. High KA. Factor IX: molecular structure, epitopes, and mutations associated with inhibitor formation. In: Aledort LM, Hoyer LW, Lusher JM, Reisner HM, White GC, eds. *Inhibitors to coagulation factors*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 386. Boston, MA: Springer; 1995. P. 79–86. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0331-2_6
16. Thorland EC, Drost JB, Lusher JM, Warrior I, Shapiro A, Koerper MA, et al. Anaphylactic response to factor IX replacement therapy in haemophilia B patients: complete gene deletions confer the highest risk. *Haemophilia*. 1999;5(2):101–5. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.1999.t01-1-00303.x>
17. Lillcrap D, Fijnvandraat K, Santagostino E. Inhibitors — genetic and environmental factors. *Haemophilia*. 2014;20(s4):87–93. <https://doi.org/10.1111/hae.12412>
18. DiMichele DM. Immune tolerance in haemophilia: the long journey to the fork in the road. *Br J Haematol*. 2012;159(2):123–34. <https://doi.org/10.1111/bjh.12028>
19. Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EG, Rosales C, Chowdary P, McIntosh J, et al. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med*. 2014;371(21):1994–2004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407309>
20. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. 2016;388(10040):187–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01123-X)

21. Nogami K, Shima M. Pathogenesis and treatment of hemophilia. In: Ishii E, eds. *Hematological disorders in children*. Singapore: Springer Nature; 2017. P. 189–204. https://doi.org/10.1007/978-981-10-3886-0_9
22. Орлова НА, Ковнир СВ, Воробьев ИИ, Габиров АГ. Фактор свертывания крови IX для терапии гемофилии В. *Acta Naturae (русскоязычная версия)*. 2012;4(2):62–75. [Orlova NA, Kovnir SV, Vorobiev II, Gabibov AG. Coagulation factor IX for hemophilia B therapy. *Acta Naturae (Russian edition)*. 2012;4(2):62–75 (In Russ.)]
23. Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Мосягин ВД, Олефир ЮВ, Бондарев ВП. Основные направления по разработке и модификации препаратов для лечения гемофилии. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(4):208–15. [Soldatov AA, Avdeeva Zhl, Mosyagin VD, Olefir YuV, Bondarev VP. Main directions for the development and modification of preparations for the treatment of hemophilia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2016;61(4):208–15 (In Russ.)]

Об авторах / Authors

Авдеева Жанна Ильдаровна, д-р мед. наук, проф. *Zhanna I. Avdeeva*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9377-1378>

Солдатов Александр Алексеевич, д-р мед. наук. *Aleksandr I. Soldatov*, Dr. Sci. (Med.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6624-2692>

Бондарев Владимир Петрович, д-р мед. наук, проф. *Vladimir P. Bondarev*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6472-6386>

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф. *Vadim A. Merkulov*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Поступила 12.09.2019

После доработки 06.02.2020

Принята к публикации 14.02.2020

Received 12 September 2019

Revised 6 February 2020

Accepted 14 February 2020