

## Лекарственные препараты фактора VIII, актуальные вопросы разработки, клинического исследования и применения (часть 2)

Ж. И. Авдеева<sup>1,\*</sup>, А. А. Солдатов<sup>1</sup>, В. П. Бондарев<sup>1</sup>, В. Д. Мосягин<sup>1</sup>, В. А. Меркулов<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Федеральное 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

Постоянная заместительная терапия препаратами свертывания крови при гемофилии А может привести к серьезным осложнениям, одной из причин которых является развитие «нежелательного» иммунного ответа на лекарственный препарат фактора свертывания крови VIII (FVIII), что приводит к потере эффективности проводимой терапии. Цель работы — систематизация и обобщение сведений о проявлении нежелательной иммуногенности плазменных и рекомбинантных лекарственных препаратов FVIII, формировании иммунологической толерантности, о современных подходах к разработке программы проведения клинических исследований этих препаратов на основе данных литературы, а также международных и российских руководств, включая обновленный документ Европейского агентства по лекарственным средствам. В обзоре представлены данные об оценке в ходе клинических исследований препаратов FVIII фармакокинетики, эффективности и безопасности, в том числе проявлений нежелательной иммуногенности. Особое внимание уделено рассмотрению молекулярных механизмов взаимодействия ингибиторов и FVIII. Проанализированы основные факторы (генетические особенности, состояние иммунной системы пациента, режим дозирования препарата и др.), влияющие на частоту и выраженность иммунного ответа на препарат. Изложены подходы к дизайну клинических исследований, в том числе касающиеся отбора пациентов и выбора показателей для исследований. Обоснована необходимость пострегистрационных исследований с целью сбора дополнительных клинических данных, касающихся как эффективности, так и безопасности рутинного применения препарата, включая дополнительную оценку иммуногенности и других нежелательных реакций. Сделан вывод о том, что успешность внедрения в клиническую практику качественных лекарственных препаратов FVIII обеспечивается гармонизацией требований, изложенных в отечественных и международных нормативных документах.

**Ключевые слова:** гемофилия А; препараты фактора VIII (препараты плазмы крови и рекомбинантные); проблемы безопасности, связанные с иммуногенностью; ингибиторы; клинические исследования

**Для цитирования:** Авдеева ЖИ, Солдатов АА, Бондарев ВП, Мосягин ВД, Меркулов ВА. Лекарственные препараты фактора VIII, актуальные вопросы разработки, клинического исследования и применения (часть 2). *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2021;21(2):97–107. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-2-97-107>

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

## Factor VIII products: key aspects of development, clinical research and use (part 2)

Zh. I. Avdeeva<sup>1,\*</sup>, A. A. Soldatov<sup>1</sup>, V. P. Bondarev<sup>1</sup>, V. D. Mosyagin<sup>1</sup>, V. A. Merkulov<sup>1,2</sup>

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

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

Continuous replacement therapy with clotting factor products can lead to serious complications in haemophilia A patients. One of potential reasons of such complications is an undesirable immune response to a blood clotting factor VIII (FVIII) product, which undermines the treatment effectiveness. The aim of the study was to systematise and summarise data on undesirable immunogenicity of plasma-derived and recombinant FVIII products, formation of immunological tolerance, and modern approaches to the development of clinical trial programmes for such products. The analysis was based on scientific literature, as well as Russian and international guidelines, including the updated document of the European Medicines Agency. The paper presents clinical trial data on pharmacokinetics, efficacy, and safety of FVIII products, including data on manifestations of unwanted immunogenicity. It highlights molecular mechanisms of interaction between inhibitors and FVIII, and analyses the main factors (genetic characteristics, immune status of patients, dosage regimen, etc.) affecting the frequency and intensity of the immune response to the product. The authors summarised approaches to the clinical trial design, including selection of patients and studied parameters. They substantiate the need for post-authorisation studies to collect additional clinical data on both efficacy and safety of the routine use of the product, including additional assessment of immunogenicity and other adverse reactions. It is concluded that the successful use of high-quality FVIII products ensures by harmonisation of requirements of Russian and international regulatory documents.

**Key words:** haemophilia A; factor VIII products (plasma-derived and recombinant); immunogenicity-related safety issues; inhibitors; clinical trials

**For citation:** Avdeeva ZI, Soldatov AA, Bondarev VP, Mosyagin VD, Merkulov VA. Factor VIII products: key aspects of development, clinical research and use (part 2). *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2021;21(2):97–107. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-2-97-107>

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

*Окончание. Начало статьи в журнале «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» 2021;21(1):39–49.*

К серьезным тяжело протекающим орфанным заболеваниям относится гемофилия А, которая обусловлена дефектом гена фактора свертывания крови VIII (FVIII). FVIII является неэнзиматическим кофактором активированного FIX (FIXa), который при протеолитической активации образует с FIXa комплекс за счет нековалентной связи; указанный комплекс связывает и активирует FX. После активации FX выделяется из комплекса и запускает реакцию превращения протромбина в тромбин, который превращает фибриноген в основной компонент тромба — фибрин<sup>1</sup>.

Согласно современным представлениям приблизительно у каждого второго пациента заболевание вызвано инверсиями в интроне 22 гена FVIII, в 5% случаев заболевание обусловлено инверсиями в интроне 1. Указанные дефекты гена FVIII сопровождаются нарушением синтеза фактора коагуляции или полным ее отсутствием, что и определяет сроки и степень выраженности клинических проявлений заболевания. Регулярно проводимая заместительная терапия препаратами FVIII (плазменными или рекомбинантными) позволяет обеспечить эффективность лечения и снизить риск осложнений, связанных с кровотечениями и последующим развитием артропатии и других последствий кровотечения. Поскольку источником получения плазменных препаратов FVIII является кровь доноров, объем которой ограничен, проводятся разработки новых биотехнологических препаратов и совершенствование технологии производства ранее утвержденных плазменных препаратов. Проводится разработка «нефакторной» терапии, восстанавливающей эффективность гемостатического баланса путем вмешательства в процесс коагуляции при гемофилии за счет использования препаратов, обеспечивающих прокоагулянтный профилактический эффект без замещения отсутствующего фактора свертывания крови.

Вопросы этиологии и патогенеза гемофилии освещены в ряде отечественных<sup>2</sup> и зарубежных<sup>3</sup> руководств, а также научных публикациях [1–9].

В нашей предыдущей статье [10] приведены сведения о лекарственных препаратах факторов свертывания крови (плазменных и рекомбинантных), используемых в качестве заместительной терапии при указанной патологии. Приведена информация о перспективных разработках новых лекарственных препаратов, базирующихся на современных достижениях биотехнологии.

Следует отметить, что использование препаратов белковой природы в качестве заместительной терапии часто сопровождается высоким риском развития серьезных побочных реакций, в частности связанных с формированием иммунного

ответа на лекарственный препарат. Актуальными остаются вопросы, касающиеся путей снижения рисков проявления побочных эффектов при проведении терапии, изучения современных подходов для снижения иммуногенного потенциала препаратов, подходов к выбору эффективной и безопасной терапии, разработки оптимального дизайна при проведении клинических исследований (КИ).

Цель работы — систематизация и обобщение сведений о проявлении нежелательной иммуногенности плазменных и рекомбинантных лекарственных препаратов FVIII, формировании иммунологической толерантности, о современных подходах к разработке программы проведения клинических исследований этих препаратов на основе данных литературы, а также международных и российских руководств, включая обновленный документ Европейского агентства по лекарственным средствам.

### Проявления «нежелательной» иммуногенности лекарственных препаратов FVIII

Биологические лекарственные препараты (БЛП) для лечения хронических заболеваний применяются у пациентов в течение длительного времени. Поскольку действующим веществом БЛП являются белки или гликопротеины, длительное их применение часто сопровождается формированием специфических антител (АТ) к препарату, что является проявлением их «нежелательной» иммуногенности. Формирование АТ, направленных против FVIII, так называемых ингибиторов, является наиболее тяжелым осложнением при лечении пациентов с гемофилией А [11–14].

Ингибиторы частично или полностью инактивируют FVIII, что приводит к неэффективности дальнейшей заместительной терапии, и повышают риск развития кровотечений на фоне профилактического введения препарата. Формирование ингибиторов провоцирует также развитие аллергических или анафилактических реакций. Развитие тяжелых аллергических реакций и анафилаксии прогнозируется приблизительно у 50% пациентов с наличием ингибиторов [12].

Частота обнаружения специфических АТ к факторам свертывания крови, индуцированных введением препаратов, составляет 10–15%, при тяжелой форме гемофилии А ингибиторы определяются приблизительно у 20–30% пациентов [11].

Вопросы, касающиеся механизмов формирования ингибиторов и стратегии лечения пациентов, во многом остаются нерешенными. Особенно важен вопрос выбора стратегии терапии ранее нелеченных пациентов (РНП) с тяжелой формой гемофилии, а также терапии пациентов с наличием ингибиторов.

<sup>1</sup> Воробьев АИ, Андреев ЮН, Баркаган ЗС, Буланов АЮ. Руководство по гематологии. 3-е изд. Т. 3. М.: Ньюдиамед; 2005.

<sup>2</sup> Воробьев АИ, Андреев ЮН, Баркаган ЗС, Буланов АЮ. Руководство по гематологии. 3-е изд. Т. 3. М.: Ньюдиамед; 2005.

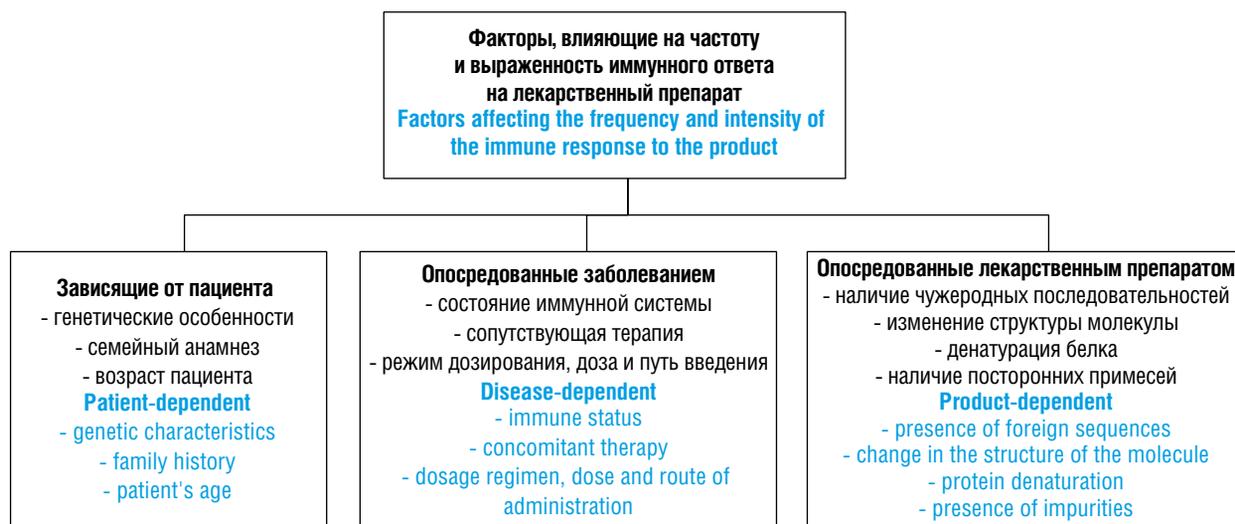
Румянцев АГ, Румянцев СА, Чернов ВМ. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.

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

<sup>3</sup> 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>

Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the management of Hemophilia panelists and co-authors. *WFH Guidelines for the Management of Hemophilia*, 3rd ed. *Haemophilia*. 2020;26 (Suppl 6):1–158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>

Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, et al. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *Br J Haematol*. 2020;190:684–95. <https://doi.org/10.1111/bjh.16704>



**Рис. 1.** Факторы, влияющие на частоту и выраженность иммунного ответа на лекарственный препарат.  
**Fig. 1.** Factors affecting the frequency and intensity of the immune response to the product.

Согласно имеющимся данным основной причиной развития «нежелательного» иммунного ответа и формирования ингибиторов является многофакторность взаимосвязанных рисков, определяющих развитие иммунного ответа на БЛП, таких как генетические (неизменяемые) и негенетические (до некоторой степени изменяемые) факторы риска. Среди основных факторов риска, влияющих на частоту и выраженность иммунного ответа, выделяют факторы, зависящие от пациента, а также опосредованные заболеванием и свойствами БЛП [15]. На рисунке 1 приведены основные факторы риска проявления «нежелательной» иммуногенности БЛП. Мутацию гена FVIII считают основным фактором риска образования ингибиторов, при этом степень выраженности молекулярного дефекта гена определяет большую или меньшую степень риска формирования нежелательного иммунного ответа [16, 17].

С повышенным риском развития ингибиторов также связывают выявляемые полиморфизмы в генах регуляторных молекулярных структур, участвующих в иммунном ответе. В частности, это относится к изменчивости в промоторных областях генов, кодирующих интерлейкин-10 (IL-10), фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ) [18, 19] и CTLA-4 (молекулы, участвующей в подавлении костимулирующего взаимодействия между CD80/CD86 на антигенпрезентирующих клетках и CD28 на активированных Т-клетках) [20].

Помимо генетических факторов выделяют переменные факторы риска формирования ингибиторов, которые включают: возраст при первом назначении препарата, интенсивность раннего лечения, выбор препарата, наличие воспаления. Установлено, что раннее интенсивное лечение повышает риск образования ингибиторов [21–23].

Развившееся воспаление, связанное с сильными кровотечениями и (или) хирургическим вмешательством, может давать так называемые сигналы иммунологической опасности, которые опосредуют и объясняют влияние интенсивности лечения на формирование ингибиторов [24].

В связи с этим современные стратегии лечения пациентов с гемофилией сосредоточены на предотвращении других иммунных стимулов, таких как сроки планового хирургического вмешательства или иммунизация, которые не должны проводиться в непосредственной временной близости от введения препарата [25].

Известно, что образование ингибиторов очень часто наблюдается у РНП с тяжелой формой гемофилии А, при этом в большинстве случаев они формируются в пределах первых 50 дней введения препарата (50 ДВ). При этом приблизительно у 1/3 из них АТ исчезают на фоне продолжающегося лечения тем же препаратом. Согласно современным представлениям, в случае, когда ингибиторы формируются у РНП, основными причинами развития ингибиторов являются факторы, связанные с пациентами (определенные типы мутаций в гене FVIII, семейный анамнез на наличие ингибиторов (генетическая предрасположенность) и интенсивное лечение).

В когортном исследовании S. C. Gouw с соавт. [26] проанализированы факторы риска развития ингибиторов у РНП с тяжелой формой гемофилии, наблюдавшихся в течение 11 лет, получавших интенсивное лечение препаратом FVIII по поводу купирования кровотечений или хирургического вмешательства, и пациентов на профилактическом лечении. Данные получены в течение первых 75 ДВ. Установлено, что интенсивное лечение препаратом FVIII в высоких дозах увеличивает риск формирования ингибиторов, при профилактическом лечении риск развития ингибиторов снижается, особенно у пациентов с мутациями гена, кодирующего продукцию FVIII, низкого риска [26]. Аналогичное заключение о том, что лечение высокими дозами препаратов FVIII и хирургическое вмешательство увеличивает риск развития ингибиторов при гемофилии А, сделано A. S. van Velzen с соавт. [27] на основании результатов проведенного когортного исследования INSIGHT, в котором из 2709 пациентов с гемофилией А были отобраны и проанализированы данные 75 пациентов с ингибиторами.

Вопрос о том, какие препараты FVIII, плазменные или рекомбинантные, более часто вызывают формирование ингибиторов, до настоящего времени дискутируется. В работах некоторых авторов [13, 28, 29] показано, что при использовании рекомбинантных препаратов FVIII наблюдается более частое формирование ингибиторов, чем при применении препаратов, полученных из плазмы крови доноров.

Менее выраженный иммуногенный потенциал плазменных препаратов FVIII, по мнению авторов, объясняется тем, что циркулирующий FVIII тесно связан с фактором Виллебранда (von Willebrand factor, vWF), который выполняет функцию шаперона; за счет данной связи иммуногенность FVIII существенно снижается [29]. Учитывая это, можно ожидать, что замести-

тельная терапия FVIII в комплексе с vWF может с меньшей вероятностью индуцировать образование ингибитора, чем чистый белок FVIII.

Растущая частота встречаемости нейтрализующих антител (ингибиторов) против терапевтического FVIII побудила исследователей к выяснению вопроса о том, связано ли это повышение с более частым введением рекомбинантных препаратов FVIII. Данные многоцентрового исследования RODIN [26], в которых оценивали факторы риска развития ингибитора, связанные с лечением пациентов детского возраста с тяжелой формой гемофилии А, получавших до 75 ДВ препаратов в течение 11-летнего периода, свидетельствуют о том, что и рекомбинантные, и плазменные препараты FVIII создавали аналогичные риски развития ингибитора. Однако ни содержание vWF в препаратах, ни замена одного препарата другим не были связаны со степенью риска развития ингибитора.

В статье J. Oldenburg. с соавт. [30] обобщены современные взгляды и результаты неклинических и клинических исследований иммуногенного потенциала рекомбинантных препаратов FVIII по сравнению с плазменными препаратами (концентратами FVIII). Авторы указывают, что результаты многочисленных исследований представляют косвенные доказательства того, что vWF, присутствующий в плазменных препаратах FVII, играет важную роль в защите экзогенного FVIII как на этапе формирования иммунного ответа при поглощении его антигенпрезентирующими клетками, так и при распознавании его клетками эффекторами иммунного ответа. В частности, указывается, что сформированные АТ к FVIII со специфичностью к домену C2 молекулы фактора проявляют меньшую ингибирующую активность в отношении FVIII, связанного с vWF. Однако вопрос об определенном вкладе присутствующего в циркуляции vWF в снижении риска формирования ингибиторов и в развитии иммунной толерантности остается открытым и все еще обсуждается.

Сформированные анти-FVIII АТ, как правило, относятся к иммуноглобулинам класса G (IgG1 или IgG4) [31, 32]. Отмечается, что анти-FVIII АТ подкласса IgG4 преимущественно выявляются у пациентов с высоким титром ингибиторов, тогда как АТ подкласса IgG1 — независимо от уровня титра специфических АТ [33].

Согласно имеющимся данным, иммунный ответ на FVIII является поликлональным. Существует множество эпитопов на молекуле FVIII, которые распознаются сформированными АТ; как правило, ингибиторы направлены к антигенным структурам, локализованным в доменах A2, C2 и A3–C1 FVIII [34]. АТ, которые связываются с доменами A2 и A3–C1, преимущественно влияют на сложные взаимодействия FVIII с FIXa, тогда как АТ, специфичные к антигенам домена C2, ингибируют связывание FVIII с фосфолипидами [35–38]. Имеются сообщения о том, что анти-C2-доменные АТ подавляют протеолитическое расщепление FVIII тромбином или FXa [39, 40]. Наиболее часто функционально активными нейтрализующими ингибиторами FVIII являются анти-A2 и анти-C2 АТ, которые инактивируют его прокагулянтную активность [41–44].

vWF, находясь в комплексе с FVIII, экранирует известные потенциальные сайты связывания, локализованные на тяжелой (домен A2) и легкой цепи (A3/C2 домен) молекулы FVIII, с ингибирующими АТ, что очень существенно при наличии АТ к FVIII у пациентов с ингибиторной формой гемофилии.

Сформированные к лекарственному препарату АТ, частично или полностью инактивирующие FVIII, вызывают невосприимчивость пациентов к дальнейшей заместительной терапии и повышают риск развития кровотечений на фоне профилак-

тического введения препарата. Формирование IgE АТ может провоцировать развитие тяжелых аллергических реакций [12].

Пациенты, получающие препараты FVIII, должны находиться под тщательным контролем в отношении формирования ингибиторов (наблюдение за клиническими проявлениями, лабораторное тестирование).

В ряде научных сообщений обсуждаются вопросы, которые связаны с выяснением механизмов формирования ингибиторов при гемофилии, выбором оптимальных подходов к тактике лечения пациентов с целью профилактики развития ингибиторов, а также стратегии индукции иммунной толерантности (ИИТ) при ингибиторной форме гемофилии. Авторы подчеркивают сложность в проведении рандомизированных исследований по ИИТ у больных гемофилией с наличием ингибиторов и анализа результатов, поскольку они зависят от ряда факторов, включающих особенности пациента, схемы лечения, титры ингибиторов, длительность их выявления до начала терапии по ИИТ, режим дозирования лекарственного препарата и др. [45–48].

С целью ИИТ при формировании ингибиторов используют разные подходы, в частности, могут быть использованы как высокие, так и низкие дозы лекарственного препарата; по мнению авторов, однозначного решения данной проблемы до настоящего времени нет [47, 48].

Так, в опубликованной работе С. R. Nay с соавт. [49] проанализированы результаты КИ пациентов с гемофилией А с наличием ингибиторов при использовании режимов введения высоких (200 МЕ/кг/сут) и низких доз (50 МЕ/кг через сут) FVIII. Отмечено, что проведенное лечение было одинаково эффективным (примерно 70%), однако в группе пациентов, принимающих низкие дозы, в период исследования было больше случаев кровотечения [49].

Одним из подходов к выбору терапевтических средств для лечения и профилактики кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А является использование препаратов, эффект которых обусловлен шунтирующим механизмом действия. С этой целью, например, используют активированный протромбиновый комплекс, который включает несколько факторов: II, IX, X (преимущественно в неактивированной форме), а также активированный FVII (FVIIa). Также указывается на возможность использования рекомбинантного FVIIa с целью купирования или профилактики неконтролируемых кровотечений у пациентов с гемофилией при наличии ингибиторов и в терапии коагулопатий.

Наиболее сложной задачей является выбор препаратов для лечения пациентов с ингибиторами. Эмицизумаб — первое гуманизированное биспецифическое моноклональное антитело (MkAT), предназначенное для замены гемостатической функции активированного FVIII путем связывания активированного FIX и FX для активации FX и продолжения коагуляционного каскада. У большинства пациентов с ингибиторами и без них эмицизумаб снижал ежегодную частоту кровотечений почти до нуля и демонстрировал хороший профиль безопасности. Однако одновременное применение эмицизумаба и концентрата активированного протромбинового комплекса создает высокий риск развития тромботической микроангиопатии и тромбозомболических осложнений у пациентов. В обзоре G. Gelbenegger с соавт. [50] были обобщены опубликованные данные КИ эмицизумаба, а также проанализированы клинические последствия применения эмицизумаба в лечении гемофилии А.

В сообщении отечественных авторов указывается, что в России многие вопросы, связанные с оказанием медицинской

помощи пациентам с ингибиторной формой гемофилии, остаются нерешенными [6]. В целом представляется целесообразным для дальнейшего изучения сложных вопросов, касающихся рисков развития, механизмов формирования ингибиторов, разработки стратегии лечения гемофилии и прежде всего ингибиторной формы заболевания, развивать международное сотрудничество.

### Основные положения, касающиеся принципов проведения клинических исследований лекарственных препаратов FVIII

КИ лекарственных препаратов FVIII как плазменных, так и рекомбинантных, проводят при их регистрации, что соответствует рутинным требованиям. При внесении значимых изменений в технологический процесс производства ранее зарегистрированных препаратов с целью его совершенствования и улучшения качества препарата (например, введение новых способов очистки целевого белка, включение дополнительных стадий инактивации или элиминации вирусов, использование для этих целей новых детергентов и др.) также необходимо проведение КИ.

Программа КИ в качестве основы использует требования, изложенные в руководствах по надлежащей клинической практике (GCP), в отечественных<sup>4</sup> и международных документах<sup>5</sup> с учетом рекомендаций, касающихся особенностей проведения КИ в детской популяции<sup>6</sup>, особенностей исследования БЛП<sup>7</sup>, а также исследований препаратов факторов свертывания крови<sup>8</sup>.

На основании научных достижений в плане изучения гемофилии, а также анализа опыта клинического применения лекарственных препаратов при данной патологии проводится регулярное обновление руководящих документов, касающихся указанных вопросов.

В июле 2018 г. ЕМА представило обновленное руководство по проведению КИ препаратов FVIII<sup>9</sup>, в котором регламентируются основные принципы разработки программы КИ плазменных и рекомбинантных лекарственных препаратов FVIII, представляемых для регистрации или утверждения изменений процесса производства препаратов, зарегистрированных ранее.

В документе ЕМА<sup>10</sup> приведена подробная информация, касающаяся выбора пациентов. В частности, указывается, что при регистрации «нового» препарата обязательное проведение КИ с участием ранее не получавших лечения пациентов не требуется. Данное заключение сделано на основе накопленных

научных знаний и опыта клинического наблюдения, свидетельствующих о том, что набор для участия в КИ достаточного количества подходящих пациентов, особенно РНП, является проблематичным. Поэтому проведение достаточно информативных КИ у РНП для оценки важных характеристик отдельных препаратов считается затруднительным. Однако каждого РНП, которому вводят «новый» препарат, необходимо тщательно контролировать в отношении эффективности лечения и развития ингибиторов.

Эффективность препаратов должна быть доказана в процессе проведения КИ до его регистрации, с обязательством проведения последующих пострегистрационных исследований, с учетом того, что подобрать достаточное количество пациентов с гемофилией, относящейся к орфанным заболеваниям, затруднительно. Пострегистрационные исследования проводятся с целью сбора дополнительных клинических данных относительно эффективности и безопасности рутинного применения препарата, в том числе дополнительной оценки иммуногенности и других нежелательных реакций, а также влияния препарата на жизненно важные показатели<sup>11</sup>.

### Оценка эффективности и безопасности лекарственных препаратов FVIII, представляемых для регистрации

В КИ лекарственных препаратов FVIII, проводимых на этапе регистрации, включают, как правило, не менее 100 пациентов с гемофилией А. В исследование включают РЛП, которые до включения в исследование получили не менее 150 ДВ препарата фактора свертывания крови (уровень активности FVIII у пациентов должен быть менее 1%). Учитывая, что заболевание является орфанным, включение в исследование большего числа пациентов является затруднительным. В связи с этим указанное количество пациентов может быть рассмотрено как оптимальное и достаточное для объективной оценки результатов КИ в отношении эффективности и безопасности препарата.

В случае включения в исследование ВИЧ-положительных пациентов с гемофилией А необходима предварительная оценка их иммунного статуса с целью исключения признаков иммунодефицита. Иммунокомпетентность пациента подтверждается анализом следующих показателей: содержание CD4-лимфоцитов (не менее 200 клеток/мкл), вирусная нагрузка (менее 200 частиц/мкл или около 400 тыс. копий/мл)<sup>12</sup>. Исследование должно продолжаться до тех пор, пока пациенты не получают как минимум 50 ДВ исследуемого препарата<sup>13</sup>.

<sup>4</sup> Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. М.: Гриф и К; 2012.

<sup>5</sup> Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2013.

<sup>6</sup> 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, Annex 3, No. 850; 1995.

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

<sup>7</sup> ICH Topic E11. Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use; 2000.

<sup>8</sup> Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Ч. 2. М.: Гриф и К.; 2013.

<sup>9</sup> Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products (EMA/CHMP/BWP/144533/2009 rev.1); 2012.

Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products (EMA/CHMP/BWP/144533/2009 rev.1); 2015.

Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products (EMA/CHMP/BWP/144533/2009 rev. 2).

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2018.

<sup>9</sup> Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products (EMA/CHMP/BWP/144533/2009 rev. 2). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2018.

<sup>10</sup> Там же.

<sup>11</sup> Там же.

<sup>12</sup> Там же.

<sup>13</sup> Там же.

Разработка программы исследований препаратов FVIII должна исходить из поэтапного выбора пациентов при их включении в КИ, для возможности клинической оценки препарата на взрослых пациентах и детях старшего возраста до включения в КИ детей младшего возраста. Согласно рекомендациям документа ЕМА<sup>14</sup> на первых этапах КИ следует проводить в группах, включающих РЛП в возрасте от 12 лет и старше. После того как параметры фармакокинетики (ФК), эффективность и безопасность будут оценены у 20 РЛП в возрасте от 12 лет и старше, получивших не менее 50 ДВ, в исследование включают детей в возрасте от 0 до 12 лет. При этом как минимум 25 пациентов должны быть в возрасте от 6 до 12 лет, получивших более 150 ДВ, и 25 пациентов — младше 6 лет, которые получили более 50 ДВ ранее применяемых препаратов FVIII. КИ с участием детей в возрасте от 0 до 12 лет следует начинать с изучения ФК с последующим исследованием эффективности и безопасности не менее 50 ДВ для каждого из 50 пациентов<sup>15</sup>.

Общие принципы проведения КИ с участием детей должны соответствовать требованиям, утвержденным правилами проведения педиатрических исследований<sup>16</sup>.

Согласно законодательству Российской Федерации<sup>17</sup> КИ должны быть начаты на взрослых пациентах, затем последовательно в исследования включают детей старше 12 лет (12–18 лет) и только после завершения этих КИ — детей более младшего возраста (вначале дети 6–12 лет, затем — младше 6 лет).

#### **Фармакокинетика**

Исследования по оценке параметров ФК препарата FVIII начинают выполнять с участием как минимум 12 пациентов в возрасте от 12 лет и старше, у которых должны отсутствовать ингибиторы и не должно наблюдаться спонтанных кровотечений. КИ с участием детей в возрасте младше 12 лет начинают только после того, как будет доказана безопасность 50 ДВ препарата FVIII для каждого из 20 пациентов, участвующих в исследовании в группе пациентов старше 12 лет. При этом в исследование ФК последовательно включают вначале детей в возрасте от 6 до 12 лет, затем — младше 6 лет (по 12 пациентов каждой возрастной когорты)<sup>18</sup>.

Последовательность включения пациентов разных возрастных групп осуществляют согласно требованиям законодательства Российской Федерации<sup>19</sup>.

При исследовании ФК препаратов FVIII определяют следующие показатели: уровень восстановления активности FVIII, период полувыведения, площадь под кривой (AUC) и клиренс<sup>20</sup>.

Для корректной оценки результатов исследования параметров ФК пациенты до введения исследуемого препарата не должны получать инфузионно любой другой препарат FVIII.

Указанный период между введениями препаратов должен составлять не менее четырех дней.

Поскольку результаты исследования в значительной степени зависят и от индивидуальных особенностей пациента, необходимо провести тщательный анализ сведений о результатах ФК исследований ранее применяемого лекарственного препарата FVIII. В этом случае могут быть проанализированы полные данные «исторического контроля» или показатели восстановления активности и периода полувыведения препарата.

Указанные сведения должны быть получены до первого введения нового исследуемого препарата FVIII<sup>21</sup>.

Пациентам старше 12 лет, как правило, вводят 25–50 МЕ/кг исследуемого препарата FVIII. Взятие образцов крови пациентов осуществляют непосредственно перед введением препарата (так называемый исходный уровень), через 10–15, 30 мин и 1 ч. Указанные сроки соответствуют интервалу времени, прошедшему после завершения инфузии. После завершения инфузии взятие образцов проводят через 3, 6, 9, 24, 28 и 32 ч. Через 48 ч после инфузии проводят дополнительное взятие образцов в том случае, если пациентам вводят препарат в дозе 50 МЕ/кг и более. Для пациентов младшего возраста время забора образцов крови может быть сокращено. Временные точки для оценки ФК в этом случае следующие: до инфузии препарата (исходный уровень), через 1, 10, 24 и 48 ч после инфузии<sup>22</sup>.

Сроки забора образцов должны быть обоснованными, в значительной степени они зависят от характеристик препарата FVIII. Так, в случае исследования препаратов с удлинённым периодом полувыведения время отбора образцов может быть скорректировано с целью адекватной оценки временного профиля восстановления активности.

У всех детей, участвующих в исследовании, следует контролировать потребление FVIII (рассчитывают величину доза/кг для профилактики или по требованию, например для купирования кровотечения), а также выработку ингибиторов.

При проведении КИ должно быть использовано не менее трех хорошо охарактеризованных серий лекарственного препарата, произведенных по установленному регламенту. Оценивая фармакокинетические параметры, определяют показатели восстановления активности препарата, т.е. учитывают максимальное значение уровня фактора (МЕ/мл и (или) МЕ/кг), зарегистрированное в 1-й ч после инфузии. Рекомендуется проводить определение активности препаратов, используя метод хромогенного анализа в соответствии с монографией Европейской фармакопеи для человеческого фактора свертывания крови VIII<sup>23</sup>. Предпочтительно использовать один и тот же метод для анализа препарата и образцов плазмы крови пациента<sup>24</sup>.

<sup>14</sup> Там же.

<sup>15</sup> Там же.

<sup>16</sup> ICH Topic E11. Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use; 2000.

<sup>17</sup> Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 13.07.2020) «Об обращении лекарственных средств»; ст. 43.

<sup>18</sup> Там же.

<sup>19</sup> Там же.

<sup>20</sup> Guideline for good clinical practice E6(R1). International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use; 1996.

<sup>21</sup> Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products (EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 2). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2018.

<sup>22</sup> Там же.

<sup>23</sup> 07/2014:20704 Assay of human coagulation factor VIII. European Pharmacopoeia 10th ed.; 2020.

<sup>24</sup> Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products (EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 2). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2018.

С целью получения дополнительной информации целесообразно проводить оценку полученных фармакокинетических данных в отдельных группах пациентов с учетом их массы тела, разделяя пациентов по этому признаку на группы: с нормальным диапазоном, избыточной или недостаточной массой тела<sup>25</sup>.

У пациентов, принимающих участие в исследовании ФК, через 3–6 месяцев применения препарата в тех же дозах проводят повторное определение тех же параметров ФК, включая тестирование образцов на наличие ингибиторов<sup>26</sup>.

### **Эффективность и безопасность**

Клиническую эффективность терапии препаратами FVIII оценивают по эффективности профилактики кровотечений или эффективности терапии, проводимой по требованию для купирования уже развившегося кровотечения. Первоначально клиническая эффективность оценивается в течение как минимум 50 ДВ препарата как самим пациентом, так и лечащим врачом. В последующем, оценивая эффективность долгосрочной профилактики, учитывают частоту и интервалы между кровозлияниями, а также количество курсов применения препарата FVIII в течение каждого полугодия<sup>27</sup>.

Клиническую эффективность необходимо оценивать в отдельной выделенной группе пациентов с тяжелой формой гемофилии А, в которую включают не менее чем 50 РЛП. В указанную группу включают как минимум 5 пациентов, которым проведено не менее 10 хирургических вмешательств (в том числе обширные операции) на фоне проводимой терапии. При этом должна быть оценена эффективность гемостаза, проведен учет объема потери крови и оценена потребность в процедурах переливания крови<sup>28</sup>.

У пациентов с тяжелой формой гемофилии А (уровень активности FVIII менее 1%), которым должна быть проведена обширная хирургическая операция в плановом порядке и которые получают непрерывную инфузионную терапию препаратом FVIII, эффективность и безопасность препарата необходимо оценивать как во время проведения операционного вмешательства, так и в последующий период (как минимум в течение 1 недели после операции).

Оценку клинической эффективности при профилактике спонтанных кровотечений (применение препарата по требованию, т. е. для купирования уже развившегося кровотечения) или в случае необходимости проведения хирургического вмешательства проводят путем расчета потребления FVIII с учетом количества инфузий и величины расхода препарата в МЕ/кг за 1 месяц и за 1 год, а также величины МЕ/кг на один случай применения препарата<sup>29</sup>.

В отчете о результатах исследования должны быть приведены сведения о параметрах ФК с описанием используемого метода анализа, информация о суточной дозе FVIII с указанием способа и скорости введения, сведения о потреблении фактора, гемостатическом ответе и кровопотере, о потребности в переливании крови, а также данные с описанием местных и системных нежелательных реакций<sup>30</sup>. Дизайн КИ представлен на рисунке 2.

**Оценка иммуногенности.** Формирование АТ, специфичных к FVIII, рассматривается в качестве основного серьез-

ного осложнения при лечении пациентов с гемофилией А. При этом отмечается, что пациенты с тяжелой формой гемофилии А подвержены более высокому риску появления ингибиторов по сравнению с пациентами, у которых заболевание проявляется в умеренной и легкой форме. Согласно клиническим наблюдениям чаще всего развитие специфических АТ наблюдается в период назначения первых 50 ДВ препарата.

Диагностика наличия ингибиторов FVIII основывается на клинических проявлениях и подтверждается при лабораторном исследовании ингибитора FVIII.

При проведении исследований по определению наличия ингибиторов у исследуемых пациентов с целью оценки иммунного потенциала лекарственного препарата необходимо учитывать следующие положения:

- формирование ингибиторов следует изучать у РЛП с тяжелой формой гемофилии А, получивших более 150 ДВ препарата (с уровнем FVIII менее 1%);
- исследование образцов сыворотки крови необходимо проводить перед первым введением препарата, после 10–15 ДВ, после 50–75 ДВ и в иные сроки в случае выявления симптомов, указывающих на возможность формирования ингибиторов;
- тестирование на наличие ингибиторов предпочтительно проводить при условии, когда уровень FVIII в плазме крови достиг базового значения;
- при проведении исследований необходимо использовать метод Бетезда (Bethesda) в модификации Неймегена (Nijmegen); проводить испытания следует централизованно в одной лаборатории;
- в случае положительного результата должно быть проведено повторное тестирование для подтверждения наличия ингибитора, используя второй отдельно взятый образец;
- выделяют следующие уровни АТ: «низкий титр» (значения Бетезда единиц (БЕ) от пороговых до  $\geq 0,6$  БЕ) и «высокий титр» (значения  $>5$  БЕ);
- при выявлении антител-ингибиторов необходимо определить класс иммуноглобулинов (IgE или IgG) и исследовать их функциональную активность, т. е. оценить нейтрализующие свойства АТ.

В клинический отчет по результатам исследования должна быть включена полная информация о всех пациентах, у которых выявлены ингибиторы, с оценкой их клинической значимости, указанием частоты выявления и количества ДВ препарата по отношению к формированию ингибиторов.

В целом иммуногенный потенциал препарата должен быть исследован до регистрации и подтвержден результатами пострегистрационного исследования, так как данные только предрегистрационных исследований недостаточны для полноценной оценки терапии препаратами FVIII, особенно иммуногенности. Это связано с ограниченным числом пациентов, участвующих в КИ, что, в свою очередь, обусловлено малой доступностью пациентов с гемофилией А при их включении в программу исследования<sup>31</sup>.

Согласно современным представлениям риск образования ингибиторов к исследуемому препарату при проведении

<sup>25</sup> Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products (EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 2). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2018.

<sup>26</sup> Там же.

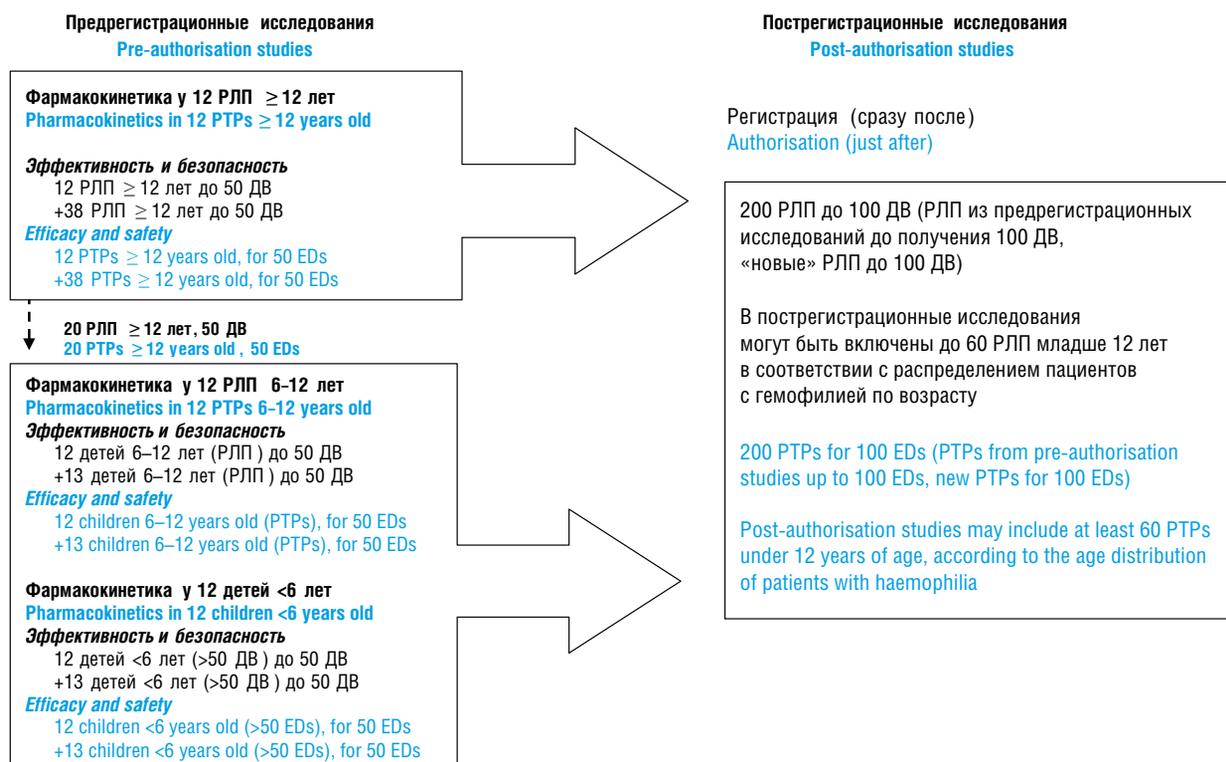
<sup>27</sup> Там же.

<sup>28</sup> Там же.

<sup>29</sup> Там же.

<sup>30</sup> Там же.

<sup>31</sup> Там же.



**Рис. 2.** Дизайн клинических исследований. РЛП — ранее леченные пациенты; ДВ — дни введения препарата<sup>32</sup>.  
**Fig. 2.** Clinical trial design. PTPs—previously treated patients, EDs—exposure days<sup>32</sup>.

КИ следует оценивать у РЛП, поскольку пациенты, получавшие препарат длительно, должны быть иммунотолерантными к FVIII и поэтому рассматриваются как наиболее подходящие в качестве исследуемой популяции.

Научный комитет по стандартизации Международного общества по тромбозам и гемостазу рекомендует проводить КИ эффективности новых препаратов факторов свертывания крови с оценкой их иммуногенного потенциала с участием РЛП. Только после завершения регистрационных исследований, указывающих на эффективность нового препарата, в исследования с длительным наблюдением могут быть включены РЛП для оценки риска формирования ингибиторов и включения исследованных пациентов в национальные реестры.

### Пострегистрационные исследования

Пострегистрационные исследования препарата FVIII необходимо проводить для получения дополнительных клинических данных и обеспечения согласованности (в долгосрочной перспективе) между предрегистрационными результатами КИ и результатами, полученными при рутинном применении. Протокол КИ включают в План управления рисками (ПУР).

Результаты предрегистрационных исследований необходимо учитывать при разработке программы пострегистрационного исследования, включающей исследования общей безопасности препарата FVIII и его клинической эффективности<sup>33</sup>.

Особое внимание должно быть уделено изучению иммуногенности, включая формирование ингибиторов, а также данным, свидетельствующим об их формировании.

В пострегистрационные исследования препарата FVIII включают как минимум 200 пациентов. При применении плазменных препаратов, например изготовленных по известной технологии, в КИ может быть включено меньшее количество пациентов, однако для этого требуется соответствующее обоснование<sup>34</sup>. Как правило, считается предпочтительным в КИ включать добровольцев тех стран и регионов, в которых предполагается практическое использование препарата<sup>35</sup>.

В исследование включают РЛП различного возраста, получивших более 150 ДВ препарата, при этом 60 пациентов из 200 должны быть в возрасте младше 12 лет. Пациенты в возрасте до 12 лет могут быть включены в пострегистрационное исследование только после завершения предрегистрационных исследований с участием детей указанного возраста. Все пациенты из предрегистрационных КИ могут быть включены в последующие пострегистрационные исследования. Наблюдение за каждым пациентом должно продолжаться до получения им не менее 100 ДВ препарата<sup>36</sup>.

Пациенты с тяжелой формой гемофилии, которым успешно проведена терапия с целью ИИТ, также могут быть включены в пострегистрационное исследование в связи с необходимостью оценки эффективности и безопасности препарата

<sup>32</sup> Там же.

<sup>33</sup> Guideline for good clinical practice E6(R1). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 1996.

<sup>34</sup> Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products (EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 2). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2018.

<sup>35</sup> Там же.

<sup>36</sup> Там же.

для пациентов данной группы. При этом количество пациентов не должно превышать 25% всей исследуемой популяции<sup>37</sup>.

Пострегистрационное исследование должно быть завершено в течение 4 лет. Отчет о выполнении исследований, который позволяет оценить качество, сроки и результативность проводимых исследований с целью возможной корректировки, предоставляется в уполномоченный орган через 2 года после регистрации препарата<sup>38</sup>.

## Заключение

Серьезным фактором риска при гемофилии А, особенно у ранее нелеченных пациентов препаратами FVIII, является формирование ингибиторов, что приводит к потере эффективности проводимой терапии и провоцирует развитие тяжелых осложнений. Многие вопросы, связанные с причинами формирования ингибиторов, подходами к разработке терапии с целью индукции иммунологической толерантности, выяснением механизмов, лежащих в ее основе, выбором новых подходов к лечению указанной патологии, разработкой новых лекарственных препаратов и совершенствованием технологии процесса производства ранее зарегистрированных препаратов, требуют дальнейшего решения.

Внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов FVIII, применяемых для лечения гемофилии А, требует проведения КИ для оценки их эффективности и безопасности в соответствии с установленными регламентирующими требованиями и особенностями проведения исследований как в группе ранее леченных, так и нелеченных пациентов с гемофилией А. Успешность внедрения качественных лекарственных препаратов должна быть обеспечена гармонизацией требований, изложенных в отечественных и международных документах, касающихся данного вопроса.

**Вклад авторов.** **Ж. И. Авдеева** — сбор и анализ информации, изложенной в научной литературе и методических рекомендациях, написание текста статьи; **А. А. Солдатов** — сбор научных публикаций по тематике обзора, доработка текста статьи; **В. П. Бондарев** — формирование концепции статьи, критический пересмотр содержания текста; **В. Д. Мосягин** — критический пересмотр и редактирование текста статьи; **В. А. Меркулов** — окончательное утверждение версии статьи для публикации.

**Authors' contributions.** **Zhanna I. Avdeeva**—collection and analysis of data from scientific literature and guidelines, writing of the text; **Aleksandr A. Soldatov**—compilation of scientific papers relevant to the topic of the review, editing of the text; **Vladimir P. Bondarev**—elaboration of the study concept, revision of the text; **Vyacheslav D. Mosyagin**—revision and editing of the text; **Vadim A. Merkulov**—final approval of the paper for publication.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000147-4).

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of a publicity funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000147-4).

**Конфликт интересов.** В. А. Меркулов является главным редактором журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диа-

гностика, лечение», В. П. Бондарев является заместителем главного редактора журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение», Ж. И. Авдеева, В. Д. Мосягин являются членами редколлегии журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение».

**Conflict of interest.** Vadim A. Merkulov is the Editor-in-chief of the *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*, Vladimir P. Bondarev is the Deputy Editor-in-chief of the *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. Zhanna I. Avdeeva, Vyacheslav D. Mosyagin, are members of the Editorial board of the *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*.

## Литература/References

1. Волкова СА, Боровков НН. *Основы клинической гематологии. Учебное пособие*. Н. Новгород: НижГМА; 2013. [Volkova SA, Borovkov NN. *Basics of Clinical Hematology. Study guide*. Nizhny Novgorod: NizhGMA; 2013 (In Russ.)]
2. Бломбек М, Антонович Й, 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.)]
3. 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.)]
4. Сараева НО. *Гематология. Учебное пособие*. Изд. 2-е, перераб. Иркутск: ИГМУ; 2015. [Saraeva NO. *Hematology. Study guide*. 2nd ed. Irkutsk: IG MU; 2015 (In Russ.)]
5. Орлова НА, Ковнир СВ, Воробьев ИИ, Габитов АГ, Воробьев АИ. Фактор свертывания крови VIII — от эволюции к терапии. *Acta Naturae*. 2013;5(2):19–39. [Orlova NA, Kovnir SV, Vorobiev II, Gabibov AG, Vorobiev AI. Blood clotting Factor VIII: from evolution to therapy. *Acta Naturae*. 2013;5(2):19–39 (In Russ.)]
6. Зозуля НИ, Чернов МВ, Тарасова ИС, Румянцев АГ. Нерешенные вопросы оказания медицинской помощи пациентам с ингибиторной формой гемофилии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2019;6(2):48–53. [Zozulya NI, Chernov VM, Tarasova IS, Rummyantsev AG. Unsolved issues of providing medical care to patients with hemophilia with inhibitors in Russia. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2019;6(2):48–53 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-2-48-53>
7. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias — from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med*. 2001;344(23):1773–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM200106073442307>
8. 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.
9. DeLoughery TG. Hemophilia. In: DeLoughery TG, ed. *Hemostasis and thrombosis*. 2nd ed. Springer; 2019. P. 23–31. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-19330-0\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-19330-0_4)
10. Авдеева ЖИ, Солдатов АА, Бондарев ВП, Мосягин ВД, Меркулов ВА. Лекарственные препараты фактора VIII, актуальные вопросы разработки, клинического исследования и применения (часть 1). *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2021;21(1):39–49. [Avdeeva Zhi, Soldatov AA,

<sup>37</sup> 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>

<sup>38</sup> Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products (EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 2). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2018.

- Bondarev VP, Mosyagin VD, Merkulov VA. Factor VIII products: key aspects of development, clinical research and use (part 1). *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2021;21(1):39–49 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-1-39-49>
11. Hay CRM. The epidemiology of factor VIII inhibitors. *Haemophilia*. 2006;12(s6):23–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01362.x>
  12. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia*. 2003;9(4):418–35. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.2003.00780.x>
  13. Agostini D, Rosset C, Botton MR, Kappel DB, Vieira IA, Gorziza RP, et al. Immune system polymorphisms and factor VIII inhibitor formation in Brazilian haemophilia A severe patients. *Haemophilia*. 2012;18(6):e416–8. <https://doi.org/10.1111/hae.12015>
  14. Lillicrap D, Fijnvandraat K, Santagostino E. Inhibitors — genetic and environmental factors. *Haemophilia*. 2014;20(Suppl 4):87–93. <https://doi.org/10.1111/hae.12412>
  15. Ghosh K, Shetty S. Immune response to FVIII in hemophilia A: an overview of risk factors. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009;37(2):58–66. <https://doi.org/10.1007/s12016-009-8118-1>
  16. Goodeve AC, Peake IR. The molecular basis of hemophilia A: genotype-phenotype relationships and inhibitor development. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29(1):023–030. <https://doi.org/10.1055/s-2003-37936>
  17. Oldenburg J, Pavlova A. Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. *Haemophilia*. 2006;12(s6):15–22. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01361.x>
  18. Astermark J, Oldenburg J, Carlson J, Pavlova A, Kavakli K, Berntorp E, Lefvert AK. Polymorphisms in the *TNFA* gene and the risk of inhibitor development in patients with hemophilia A. *Blood*. 2006;108(12):3739–45. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-024711>
  19. Astermark J, Oldenburg J, Pavlova A, Berntorp E, Lefvert AK. Polymorphisms in the *IL10* but not in the *IL1beta* and *IL4* genes are associated with inhibitor development in patients with hemophilia A. *Blood*. 2006;107(8):3167–72. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3918>
  20. Astermark J, Wang X, Oldenburg J, Berntorp E, Lefvert AK. Polymorphisms in the *CTLA-4* gene and inhibitor development in patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007;5(2):263–5. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02290.x>
  21. Astermark J. Basic aspects of inhibitors to factors VIII and IX and the influence of non-genetic risk factors. *Haemophilia*. 2006;12(s6):8–14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01360.x>
  22. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, Ettinghausen CE, Tedgård U, van den Berg HM. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007;109(11):4693–7. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-11-056317>
  23. Gouw SC, van den Berg HM, le Cessie S, van der Bom JG. Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007;5(7):1383–90. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02595.x>
  24. Matzinger P. Friendly and dangerous signals: is the tissue in control? *Nat Immunol*. 2007;8(1):11–3. <https://doi.org/10.1038/ni0107-11>
  25. Kurnik K, Bidlingmaier C, Engl W, Chehadeh H, Reipert B, Auerswald G. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia*. 2010;16(2):256–62. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2009.02122.x>
  26. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013;121(20):4046–55. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-457036>
  27. van Velzen AS, Eckhardt CL, Peters M, Leebeek FWG, Escuriola-Ettingshausen C, Hermans C, et al. Intensity of factor VIII treatment and the development of inhibitors in non-severe hemophilia A patients: results of the INSIGHT case-control study. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1422–9. <https://doi.org/10.1111/jth.13711>
  28. Iorio A, Halimeh S, Holzhauer S, Goldenberg N, Marchesini E, Marcucci M, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2010;8(6):1256–65. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03823.x>
  29. Lacroix-Desmazes S, Repessé Y, Kaveri SV, Dasgupta S. The role of VWF in the immunogenicity of FVIII. *Thromb Res*. 2008;122(Suppl 2):S3–6. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(08\)70002-1](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(08)70002-1)
  30. Oldenburg J, Lacroix-Desmazes S, Lillicrap D. Alloantibodies to therapeutic factor VIII in hemophilia A: the role of von Willebrand factor in regulating factor VIII immunogenicity. *Haematologica*. 2015;100(2):149–56. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.112821>
  31. Fulcher CA, de Graaf Mahoney S, Zimmerman TS. FVIII inhibitor IgG subclass and FVIII polypeptide specificity determined by immunoblotting. *Blood*. 1987;69(5):1475–80.
  32. Reding MT, Lei S, Lei H, Green D, Gill J, Conti-Fine BM. Distribution of Th1- and Th2-induced anti-factor VIII IgG subclasses in congenital and acquired hemophilia patients. *Thromb Haemost*. 2002;88(4):568–75.
  33. van Helden PMW, van den Berg HM, Gouw SC, Kaijen PHP, Zuurveld MG, Mauser-Bunschoten EP, et al. IgG subclasses of anti-FVIII antibodies during immune tolerance induction in patients with hemophilia A. *Br J Haematol*. 2008;14(4):644–52. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07232.x>
  34. Prescott R, Nakai H, Saenko EL, Scharrer I, Nilsson IM, Humphries JE, et al. The inhibitor antibody response is more complex in hemophilia A patients than in most nonhemophiliacs with factor VIII autoantibodies. Recombinate and Kogenate Study Groups. *Blood*. 1997;89(10):3663–71.
  35. Fijnvandraat K, Celie PH, Turenhout EA, ten Cate JW, van Mourik JA, Mertens K, et al. A human alloantibody interferes with binding of factor IXa to the factor VIII light chain. *Blood*. 1998;91(7):2347–52.
  36. Fay PJ, Scandella D. Human inhibitor antibodies specific for the FVIII A2 domain disrupt the interaction between the subunit and factor IXa. *J Biol Chem*. 1999;274(42):29826–30. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.42.29826>
  37. Arai M, Scandella D, Hoyer LW. Molecular basis of factor VIII inhibition by human antibodies. Antibodies that bind to the factor VIII light chain prevent the interaction of factor VIII with phospholipid. *J Clin Invest*. 1989;83(6):1978–84. <https://doi.org/10.1172/JCI114107>
  38. Zhong D, Saenko EL, Shima M, Felch M, Scandella D. Some human inhibitor antibodies interfere with factor VIII binding to factor IX. *Blood*. 1998;92(1):136–42.
  39. Nogami K, Shima M, Nishiya K, Sakurai Y, Tanaka I, Gidding JC, et al. Human factor VIII inhibitor alloantibodies with a C2 epitope inhibit factor Xa-catalyzed factor VIII activation: a new anti-FVIII inhibitory mechanism. *Thromb Haemost*. 2002;87(3):459–65.
  40. Meeks SL, Healey JF, Parker ET, Barrow RT, Lollar P. Non-classical anti-C2 domain antibodies are present in patients with factor VIII inhibitors. *Blood*. 2008;112(4):1151–3. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-132639>
  41. Astermark J, Voorberg J, Lenk H, DiMichele D, Shap-iro A, Tjønnefjord G, Berntorp E. Impact of inhibitor epitope profile on the neutralizing effect against plasma-derived

- and recombinant factor VIII concentrates *in vitro*. *Haemophilia*. 2003;9(5):567–72. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.2003.00802.x>
42. Gharagozlou S, Sharifian RA, Khoshnoodi J, Karimi K, Milani M, Okita DK, et al. Epitope specificity of anti-factor VIII antibodies from inhibitor positive acquired and congenital haemophilia A patients using synthetic peptides spanning A and C domains. *Thromb Haemost*. 2009;101(5):834–9.
  43. Ananyeva NM, Lee TK, Jain N, Shima M, Saenko EL. Inhibitors in hemophilia A: advances in elucidation of inhibitory mechanisms and in inhibitor management with bypassing agents. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(8):735–51. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245106>
  44. Griffiths AE, Wang W, Hagen FK, Fay PJ. Use of affinity-directed liquid chromatography-mass spectrometry to map the epitopes of a factor VIII inhibitor antibody fraction. *J Thromb Haemost*. 2011;9(8):1534–40. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04397.x>
  45. 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>
  46. Lillicrap D, Fijnvandraat K, Santagostino E. Inhibitors — genetic and environmental factors. *Haemophilia*. 2014;20(s4):87–93. <https://doi.org/10.1111/hae.12412>
  47. 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>
  48. Cormier M, Batty P, Tarrant J, Lillicrap D. Advances in knowledge of inhibitor formation in severe haemophilia A. *Br J Haematol*. 2020;189(1):39–53. <https://doi.org/10.1111/bjh.16377>
  49. Hay CR, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119(6):1335–44. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-369132>
  50. Gelbenegger G, Schoergenhofer C, Knoebl P, Jilma B. Bridging the missing link with Emicizumab: a bispecific antibody for treatment of hemophilia A. *Thromb Haemost*. 2020;120(10):1357–70. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714279>

## 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 A. 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>

**Мосягин Вячеслав Дмитриевич**, д-р мед. наук, проф. *Vyacheslav D. Mosyagin*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0269-8337>

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

Поступила 23.09.2020

После доработки 27.04.2021

Принята к публикации 10.06.2021

Received 23 September 2020

Revised 27 April 2021

Accepted 10 June 2021