© Кудлай Д.А., 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-9-17
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-9-17

Д.А. Кудлай

РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ РЕКОМБИНАНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ VII, VIII, IX У ДЕТЕЙ С ГЕМОФИЛИЕЙ А И В

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

В настоящее время потребность России в фармацевтических препаратах льготного лекарственного обеспечения по программе «7 высокозатратных нозологий» удовлетворяется за счет импорта на 63%, доля препаратов отечественной биотехнологической продукции составляет не более 10% всего рынка лекарственных средств. В России общее число больных гемофилией по данным за 2017 год составляет 6342 больных гемофилией А и 1109 больных гемофилией В, при этом доля детей, по данным Всероссийского общества гемофилии, составляет примерно 30%. В целях стимулирования разработки и производства отечественных инновационных лекарственных средств была утверждена государственная программа Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 гг. Примером успешной реализации данной государственной программы являются разработка, исследование и промышленное производство полного спектра лекарственных препаратов на основе рекомбинантных факторов свертывания крови VII, VIII и IX (Коагил-VII®, Октофактор®, Иннонафактор®) для лечения всех типов гемофилии – А, В, а также гемофилии, осложненной развитием ингибиторов. В предлагаемом обзоре проанализированы биотехнологические особенности производства факторов свертывания крови, результаты клинических и наблюдательных исследований, современная роль рекомбинантных факторов свертывая крови в лечении гемофилии в РФ.

Ключевые слова: *гемофилия, рекомбинантные факторы свертывания крови VII, VIII, IX, лекарственное обеспечение российских пациентов, программа «7 высокозатратных нозологий», производство, клинические и наблюдательные исследования.*

Цит.: *Д.А. Кудлай. Разработка и применение отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VII, VIII, IX у детей с гемофилией А и В. Педиатрия. 2019; 98 (1): 9–17.*

D.A. Kudlay

DEVELOPMENT AND USE OF RUSSIAN RECOMBINANT BLOOD COAGULATION FACTOR VII, VIII, IX DRUGS IN CHILDREN WITH HEMOPHILIA A AND B

Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia

Nowdays, Russia's demand for pharmaceutical products of preferential drug supply under the «7 high-cost nosologies» program is satisfied by imports by 63%, the share of domestic biotechnology products is less than 10% of the total drug market. In Russia, the total number of patients with hemophilia as of 02/17/2017 is 6342 patients with hemophilia A and 1109 patients with hemophilia B, while the proportion of children, according to the Russian Society

Контактная информация:
Кудлай Дмитрий Анатольевич – д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
Адрес: Россия, 115522, г. Москва, Каширское ш., 24
Тел.: (985) 761-02-37, **E-mail:** D624254@gmail.com
Статья поступила 20.12.18,
принята к печати 21.01.19.

Contact Information:
Kudlay Dmitriy Anatolyevich – MD., prof., leading researcher of the Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology № 71, Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency
Address: Russia, 115522, Moscow, Kashirskoye sh., 24
Tel.: (985) 761-02-37, **E-mail:** D624254@gmail.com
Received on Dec. 20, 2018,
submitted for publication on Jan. 21, 2019.

of Hemophilia, is approximately 30%. In order to stimulate the development and production of domestic innovative medicines, the state program of the Russian Federation «Development of the pharmaceutical and medical industry» for 2013–2020 was approved. An example of the successful implementation of this state program is the development, research and industrial production of a full range of drugs based on recombinant blood coagulation factors VII, VIII and IX (Koagil-VII®, Octofactor®, Innonafactor®) for the treatment of all types of hemophilia – A, B, and hemophilia, complicated by inhibitors development. This review analyzes biotechnological features of blood coagulation factors production, results of clinical and observational studies, the current role of recombinant blood coagulation factors in hemophilia treatment in the Russian Federation.

Keywords: *hemophilia, recombinant blood coagulation factors VII, VIII, IX, drug supply for Russian patients, the «7 high-cost nosologies» program, production, clinical and observational studies.*

Quote: *D.A. Kudlay. Development and use of Russian recombinant blood coagulation factor VII, VIII, IX drugs in children with hemophilia A and B Pediatria. 2019; 98 (1): 9–17.*

Производство и внедрение в медицинскую практику рекомбинантных лекарственных препаратов определяет в последние годы эффективность лечения широкого круга заболеваний. В настоящее время потребность России в фармацевтических препаратах льготного лекарственного обеспечения удовлетворяется за счет импорта по программе «7 высокозатратных нозологий» на 63%, а по программе обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС) – на 77% [1]. При этом доля препаратов отечественной биотехнологической продукции составляет не более 10% всего рынка лекарственных средств [2, 3].

В России общее число больных гемофилией А и В на протяжении последних лет увеличивается, что связано как с улучшением диагностики, так и увеличением продолжительности жизни пациентов. В Федеральном регистре пациентов с гемофилией по данным за 2017 год зарегистрировано 6342 больных гемофилией А и 1109 больных гемофилией В, при этом доля детей, по данным Всероссийского общества гемофилии, составляет примерно 30%, т.е. более 2300 человек [4, 5].

В целях стимулирования разработки и производства отечественных инновационных лекарственных средств постановлением Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2014 г. № 305 была утверждена государственная программа Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 гг. Реализация программы в рамках Стратегии «Фарма 2020» направлена на увеличение производства и обеспеченности жизненно необходимыми и важнейшими лекарственным средствами отечественного производства, в т.ч. для лечения редких заболеваний, включая гемофилию А и В [6, 7].

Примером успешной реализации данной государственной программы являются разработка, исследование и промышленное производство полного спектра лекарственных препаратов на основе рекомбинантных факторов свертывания крови VII, VIII и IX для лечения всех типов гемофилии – А, В, а также гемофилии, осложненной развитием ингибиторов, реализованное к настоящему моменту только в России.

Приоритетной задачей в рамках государственной программы является обеспечение российских пациентов различного возраста с гемофилией высокотехнологичными отечественными препаратами, произведенными по инновационной рекомбинантной технологии – Коагил-VII® (фактор VII, МНН-эптаког альфа (активированный)), Октофактор® (фактор VIII, МНН-мороктоког альфа), Иннонафактор® (фактор IX, МНН-нонаког альфа) [6].

Биотехнологические особенности производства факторов свертывания крови

Согласно международным рекомендациям для лечения гемофилии применяются белковые препараты факторов свертывания крови, изготовленные из донорской плазмы или с помощью рекомбинантных технологий [8, 9].

Основными преимуществами рекомбинантных белковых препаратов факторов свертывания крови являются:

- высокая эффективность производства белка;
- независимость производства от донорской плазмы;
- высокая степень очистки, позволяющая получить специфическую активность более 1000 МЕ на 1 мг белка;
- абсолютная вирусная безопасность.

Компания ГЕНЕРИУМ впервые в России разработала эффективное производство рекомбинантных препаратов факторов свертывания на основе современных технологических экспрессионных платформ, обеспечивающее эффективное получение фармсубстанций мороктокога альфа, нонакога альфа и эптакога альфа (активированного) и удовлетворяющее всем нормативным требованиям по качеству и безопасности. В ходе разработки были использованы системы для экспрессии в клетках млекопитающих, которые являются на сегодняшний день доминирующим инструментом для производства сложных биотерапевтических белков.

В процессе организации производства рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови были решены ключевые проблемы фундаментальной и прикладной биотехнологии, включающие:

• создание эффективных экспрессионных векторов, несущих генетические конструкции рекомбинантного белка;

• повышение эффективности конструирования клеточных штаммов-продуцентов за счет механизма гомологичной рекомбинации чужеродных генов в транскрипционно активные области генома клеток млекопитающих;

• получение адаптированных к культивированию на синтетических средах клонов-продуцентов, характеризующихся высокой продуктивностью и пригодных для использования в современных биотехнологических процессах производства;

• создание интенсивной технологии культивирования и очистки целевых белков.

В результате успешного использования оригинальных и инновационных подходов была реализована возможность производства лекарственных препаратов в соответствии с жесткими международными требованиями к качеству современных фармацевтических препаратов.

Для контроля качества препаратов были разработаны современные методы в соответствии с требованиями отечественной и зарубежных фармакопей. Препараты охарактеризованы по комплексу химических, иммунохимических и физико-химических параметров.

На этапе доклинических исследований лекарственных препаратов на лабораторных животных был выполнен необходимый объем экспериментальных работ и доказаны их безопасность, специфическая фармакологическая активность.

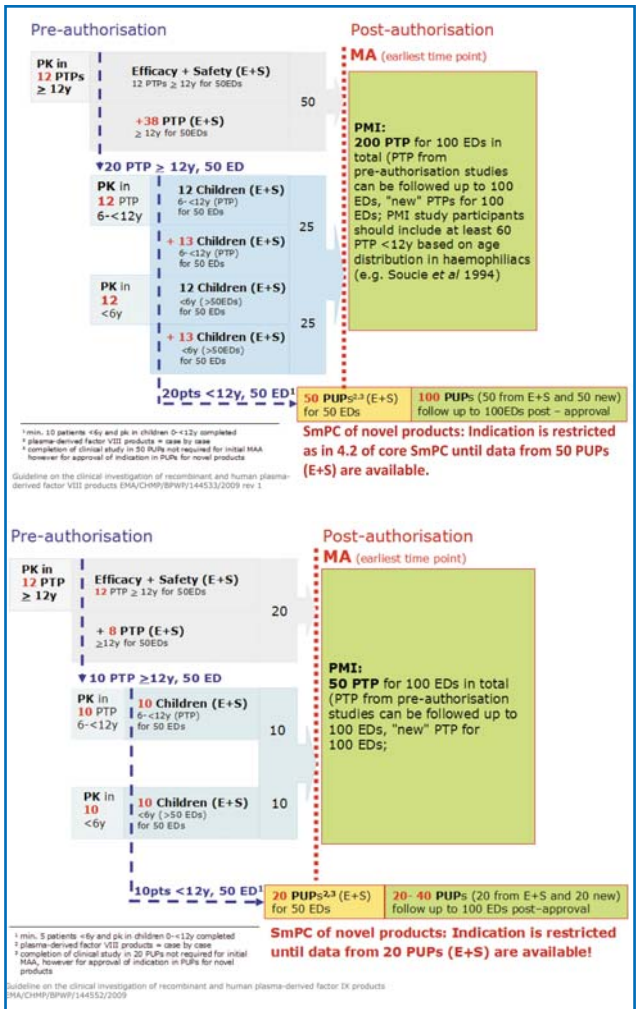

Рис. 1. Схема клинических исследований новых лекарственных препаратов факторов свертывания крови FVIII и FIX в соответствии с рекомендациями EMA.

Программа клинических исследований

Программа клинических исследований препаратов факторов свертывания крови формировалась в соответствии с руководствами Европейского агентства по лекарственным средствам по клиническим исследованиям препаратов фактора свертывания крови VIII от 21.06.2011 (EMA/CHMP/BPWP/144533/2009) и фактора свертывания крови IX от 21.07.2011 (EMA/CHMP/BPWP/144552/2009), а также национальными требованиями к проведению клинических исследований лекарственных средств [10–12]. Основным принципом программы клинических исследований была этапность их проведения с последовательным исследованием фармакокинетических свойств, безопасности и эффективности препаратов у разных групп пациентов на предрегистрационном и пострегистрационном этапах (рис. 1).

Клинические исследования выполнялись с соблюдением этических требований в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, правил надлежащей клинической практики (GCP), с учетом действующих руководств по клиническим исследованиям рекомбинантных факторов свертывания Европейского агентства по лекарственным средствам, а также на основании разрешений Минздрава России и Совета по этике при Минздраве России.

В соответствии с программой клинических исследований препарата Октофактор® в ходе I фазы клинических исследований были исследованы переносимость, безопасность и фармакокинетические свойства препарата Октофактор® после однократного применения разных доз у 12 ранее леченных пациентов (РЛП) с гемофилией А (рис. 2).

Полученные результаты позволили изучить и оценить фармакокинетические свойства Октофактора®, а также подтвердить его безопасность у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А после однократного введения [13].

На следующем этапе в ходе клинического исследования II–III фазы была проведена оценка безопасности (Б) и клинической эффективности (Э) рекомбинантного фактора свертывания VIII (Октофактор®) в многоцентровом клиническом исследовании в ведущих медицинских центрах России. С этой целью было проведено контролируемое, рандомизированное, открытое в параллельных группах, проспективное, многоцентровое клиническое исследование эффективности и

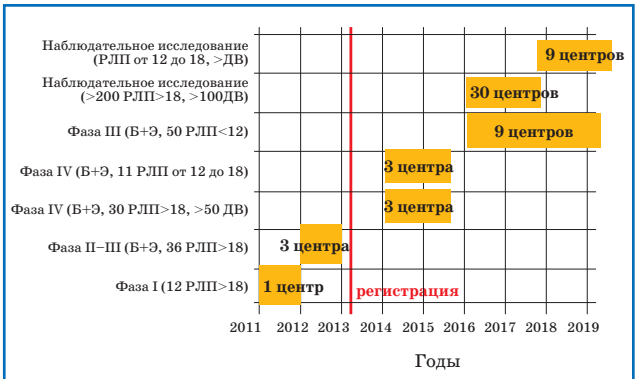

Рис. 2. Программа клинических и наблюдательных исследований препарата Октофактор® (мороктоког альфа).

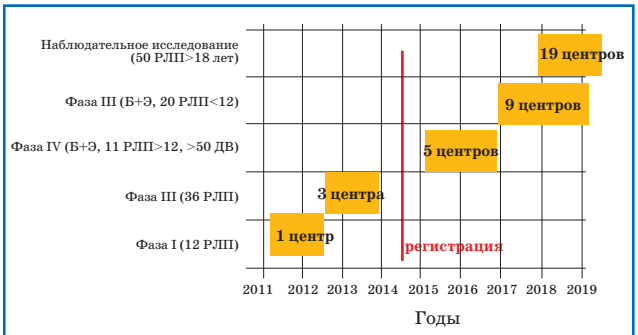

Рис. 3. Программы клинических и наблюдательных исследований препарата Иннонафактор® (нонаког альфа).

безопасности препарата Октофактор® в сравнении с препаратом Октанат® у 36 РЛП с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (рис. 2).

В ходе сравнительного исследования препарата Октофактор® была выявлена его высокая эффективность в дозе 25–35 МЕ/кг при профилактическом лечении, а также при лечении в стандартных дозах по требованию больных гемофилией А тяжелой и среднетяжелой формы, сопоставимая по оцениваемым параметрам эффективности с результатами лечения препаратом Октанат®. Применение Октофактора® было таким же безопасным при лечении больных гемофилией А тяжелой и среднетяжелой степени, как и препарата Октанат®, и не сопровождалось токсическими, тромбогенными, иммуногенными и аллергическими реакциями [14, 15].

Программа клинических исследований препарата Иннонафактор® в I фазе включала клиническое исследование переносимости, безопасности и фармакокинетических свойств препарата после однократного применения разных доз у 12 РЛП с гемофилией В (рис. 3). Полученные результаты позволили изучить и оценить фармакокинетические свойства Иннонафактора®, показали его безопасность у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В после однократного введения [16].

В рамках II–III фазы оценка безопасности (Б) и клинической эффективности (Э) рекомбинантного фактора свертывания IX (Иннонафактор®) проводилась в ходе контролируемого, рандомизированного, открытого в параллельных группах, проспективного, многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности препарата Иннонафактор® в сравнении с препаратом Октанайн Ф® у 36 больных тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (рис. 3).

По результатам данного исследования была установлена высокая эффективность препарата Иннонафактор® в дозе 45–55 МЕ/кг при профилактическом лечении, а также при лечении по требованию в стандартных дозах больных гемофилией В тяжелой и среднетяжелой формы, сопоставимая по оцениваемым параметрам эффективности с результатами лечения препаратом Октанайн Ф®. Применение Иннонафактора® было таким же безопасным при лечении больных гемофилией В тяжелой и среднетяжелой степени, как и препарата Октанайн Ф®, и не сопровождалось развитием токсических, тромбогенных, иммуногенных, аллергических и других нежелательных реакций [17, 18].

В связи с наличием в РФ крайне ограниченного числа больных гемофилией, осложненной развитием ингибиторов, исследование фармакокинетических свойств, безопасности и эффективности препарата Коагил-VII® (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 1,2 мг; 2,4 мг; 4,8 мг) проводилось в рамках клинического исследования I–III фазы в качестве гемостатического средства у больных с наследственной гемофилией, ингибиторной формой. Исследование включало 3 группы пациентов и выполнялось поэтапно. В 1-й группе пациентов проводилось рандомизированное, контролируемое, перекрестное, простое слепое исследование влияния препаратов Коагил-VII® и НовоСэвен® на показатели свертывающей системы крови. Каждому пациенту случайным образом после рандомизации устанавливалась очередность введения препарата № 1 – Коагил-VII® и препарата № 2 – НовоСэвен® либо наоборот. Во 2-й группе проводилось открытое неконтролируемое исследование, направленное на изучение эффективности (гемостатического действия), безопасности, а также оценку динамики болевых симптомов у пациентов с геморрагическим эпизодом при применении препарата Коагил-VII®. В 3-й группе проводилось открытое неконтролируемое исследование препарата Коагил-VII®, направленное на изучение его эффективности (гемостатического действия), безопасности, а также оценку динамики болевых симптомов у пациентов до, в период проведения и после оперативного вмешательства на опорно-двигательной системе. Продолжительность исследования в данной группе составляла не менее 14 дней.

В результате данного клинического исследования было установлено, что Коагил-VII® у больных с наследственной гемофилией А и В с высоким титром ингибитора к факторам свертывания крови VIII или IX (>5 БЕ) является эффективным гемостатическим средством в дозе 90–120 мкг/кг. Достижение гемостатического эффекта и уменьшение выраженности болевого

синдрома наступали у большинства пациентов ингибиторной формой наследственной гемофилии с геморрагическим синдромом после 1 или 2 инфузий с интервалом в 2 ч. Динамика показателей коагулограммы, теста генерации тромбина, тромбоэластограммы под влиянием препарата Коагил-VII® была сопоставима и статистически не отличалась от изменений этих же показателей на фоне лечения препаратом НовоСэвен®. Применение препарата Коагил-VII® в дозе 90–120 мкг/кг до и во время оперативного вмешательства позволило проводить в полном объеме операции эндопротезирования суставов, реампутации конечностей, предотвращая массивную кровопотерю, а в послеоперационном периоде предотвращало развитие кровотечений, а также способствовало уменьшению выраженности болевого синдрома и своевременному заживлению послеоперационной раны. Коагил-VII® продемонстрировал хороший профиль переносимости и безопасности и не вызывал нежелательных реакций [19, 20].

По результатам проведенных клинических исследований были получены регистрационные удостоверения на лекарственные препараты Коагил-VII® (эптаког альфа (активированный)) 15.12.2009 г., Октофактор® (мороктоког альфа) 26.02.2013г., а также Иннонафактор® (нонаког альфа) 20.10.2014 г.

Клинические и наблюдательные исследования у несовершеннолетних пациентов с гемофилией А и В

На пострегистрационном этапе программа клинических исследований была направлена на изучение эффективности, безопасности и фармакокинетических свойств лекарственных препаратов у несовершеннолетних ранее леченных пациентов в разных возрастных группах, а также сбор информации о результатах применения препаратов в условиях рутинной клинической практике в ходе наблюдательных исследований (см. таблицу). В исследования включались пациенты, получавшие лечение мороктокогом альфа и нонакогом альфа на протяжение более 50, а в ряде исследований – более 100 дней введения (ДВ).

При регистрации препарата Октофактор® были одобрены показания к его применению у пациентов с гемофилией А в возрасте 18 лет и старше. В соответствии с программой клинических исследований следующим этапом было проведено клиническое исследование IV фазы: проспективное, многоцентровое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Октофактор® у детей в возрасте от 12 до 18 лет с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А. Исследование проводилось с августа 2014 г. по май 2015 г. в трех клинических центрах (ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», СПб ГБУЗ

Таблица

Реестр клинических и наблюдательных исследований препаратов Октофактор® и Иннонафактор® у несовершеннолетних пациентов

Номер исследования	Фаза	Название протокола	Период проведения	Количество пациентов
Октофактор®				
КИ-29/14	IV	Проспективное, многоцентровое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Октофактор® у детей в возрасте от 12 до 18 лет с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А	08.2014–05.2015	12
КИ-48/15	III	Открытое проспективное несравнительное многоцентровое клиническое исследование эффективности, безопасности и фармакокинетики препарата Октофактор® в двух возрастных когортах у детей в возрасте от 2 до 12 лет с тяжелой формой гемофилии А	08.2016 – по настоящее время	50
OCF-HPA-NO1	Наблюдательное исследование	Многоцентровое, проспективное, открытое наблюдательное исследование эффективности и безопасности перпарата Октофактор® у подростков от 12 до 18 лет с гемофилией А	03.2018 – по настоящее время	24
Иннонафактор®				
КИ-40/15	IV	Многоцентровое, проспективное, открытое неконтролируемое исследование эффективности и безопасности перпарата Иннонафактор® у пациентов в возрасте от 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В с активностью фактора свертывания крови IX≤2%	12.2015–11.2016	15
INN-HPB-III	III	Открытое проспективное несравнительное многоцентровое клиническое исследование эффективности, безопасности и фармакокинетики препарата Иннонафактор® в двух возрастных когортах у детей в возрасте от 2 до 12 лет с тяжелой формой гемофилии В	11.2017 – по настоящее время	20

«Городская поликлиника № 37», ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России) [21].

В исследование были включены 12 больных гемофилией А тяжелой формы с активностью фактора свертывания крови FVIII<1%. Средний возраст пациентов составил 13,7±2 лет (медиана =13 лет). На фоне профилактического лечения препаратом Октофактор® были зарегистрированы 17 эпизодов кровотечений у 6 (54,5%) из 11 пациентов. Из 17 геморрагических эпизодов 14 (82,4%) кровотечений были посттравматическими, 3 (17,6%) кровотечения – спонтанными. Среднее количество эпизодов спонтанных кровотечений, возникших в течение 48 ч после введения препарата Октофактор®, за весь период исследования (основной критерий эффективности) составило 0,27±0,65, что свидетельствовало о низкой частоте обострений геморрагического синдрома на фоне профилактического лечения препаратом Октофактор® у подростков с тяжелой гемофилией А. Среди спонтанных кровотечений отмечались только легкие и среднетяжелые кровотечения, среди посттравматических кровотечений преобладали среднетяжелые кровотечения (57,1%), реже встречались легкие (28,6%) и тяжелые кровотечения (14,3%). Большинство геморрагических эпизодов были купированы одним или двумя введениями препарата Октофактор® (52,9 и 35,3% соответственно). Среднее количество введений препарата Октофактор® для купирования одного геморрагического эпизода составило 1,6±0,86.

Полученные результаты исследования препарата Октофактор® у пациентов в возрасте от 12 до 18 лет с тяжелой гемофилией А позволили выявить:

- эффективность препарата при профилактическом лечении гемофилии А, характеризовавшуюся поддержанием остаточной активности FVIII на уровне 2% и выше и низкой частотой (0,27±0,65 случая) развития спонтанных кровотечений;
- эффективность препарата Октофактор® в стандартных дозах, проявлявшуюся быстрым и стойким купированием развившихся геморрагических эпизодов у подростков с тяжелой гемофилией А (для купирования одного геморрагического эпизода в среднем требовалось 1,6±0,86 введения препарата);
- безопасность использования у подростков с тяжелой гемофилией А, что подтверждалось отсутствием токсических, тромбогенных и иммуногенных реакций. В исследовании был зафиксирован только один случай развития нежелательной реакции в виде аллергической реакции.

В соответствии с программой клинических исследований препарата Иннонафактор® после регистрации показаний к применению у пациентов старше 18 лет следующим этапом было одобрено и проведено клиническое исследование IV фазы: многоцентровое, проспективное, открытое, неконтролируемое исследование эффективности и безопасности препарата Иннонафактор® у пациентов в возрасте от 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В с активностью фактора свертывания крови IX ≤2%. Исследование проводилось с января 2016 г. по ноябрь 2016 г. в 4 клинических центрах (ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, КГБУЗ «Краевая Клиническая больница» Алтайского края) [22].

В исследование были включены 15 больных гемофилией В с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В с активностью фактора свертывания крови IX ≤2% в возрасте от 12 до 31 года (из них 8 больных в возрасте от 12 до 18 лет). Средний возраст пациентов составил 20,5±8,4 лет (медиана=17). На фоне профилактического лечения препаратом Иннонафактор® были зарегистрированы 18 эпизодов кровотечений у 7 (46,7%) из 15 пациентов, средняя частота геморрагических эпизодов составила 1,2±1,7 случаев кровотечений.

Из 18 геморрагических эпизодов 13 (72,2%) кровотечений были посттравматическими, 5 (27,8%) кровотечений – спонтанными. Среднее количество эпизодов спонтанных кровотечений, возникших в течение 48 ч после введения препарата Иннонафактор® у 3 пациентов, за весь период исследования составило 0,3±0,8, что свидетельствовало о низкой частоте обострений геморрагического синдрома на фоне профилактического лечения в исследуемой группе подростков и взрослых пациентов. Из 5 спонтанных кровотечений два случая были легкими (40%), тогда как три – средней степени тяжести (60%). Ни у одного из пациентов не наблюдалось тяжелых геморрагических эпизодов. Для купирования одного эпизода посттравматических или спонтанных кровотечений в ходе исследования потребовалась одна инъекция препарата Иннонафактор® у 4 пациентов исследуемой группы (66,7%) для легких кровотечений и у 2 пациентов (50%) для кровотечений средней тяжести. Одному пациенту (25%) для купирования одного эпизода посттравматического кровотечения было введено 3 инъекции исследуемого препарата. У 2 пациентов (33,3%) один эпизод легкого кровотечения и у одного пациента эпизод средней степени тяжести купировались на фоне продолжения профилактического лечения без введения препарата по требованию.

Полученные результаты исследования препарата Иннонафактор® у пациентов в возрасте от 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В с активностью фактора свертывания крови IX ≤2% позволили установить:

1) эффективность препарата в дозе 45±5 МЕ/кг для профилактического лечения кровотечений и в стандартных дозах для лечения развившихся геморрагических эпизодов у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В;

2) нормализацию активности FIX в плазме крови с сохранением на клинически значимом уровне остаточной активности FIX≥2% через

72–96 ч после введения на фоне профилактической терапии;

3) безопасность применения препарата в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии, подтверждаемая отсутствием тромбогенных, иммуногенных и аллергических реакций.

По результатам проведенных исследований с участием детей в возрасте от 12 до 18 лет были расширены показания к применению в данной возрастной группе лекарственного препарата Октофактор® (изменение в инструкцию № 4 от 12.07.2018) и препарата Иннонафактор (изменение в инструкцию № 4 от 31.10.2018). После анализа результатов клинических исследований препаратов Октофактор® и Иннонафактор® с участием детей в возрасте от 12 до 18 лет были спланированы и начаты клинические исследования III фазы у детей более младшего возраста.

В открытом проспективном несравнительном многоцентровом клиническом исследовании эффективности, безопасности и фармакокинетики препарата Октофактор® в двух возрастных когортах у детей в возрасте от 2 до 12 лет с тяжелой формой гемофилии А одобрено участие 50 детей (разрешение Минздрава России № 252 от 14.04.2016). В 1-й когорте запланировано участие 25 детей в возрасте от 6 до 12 лет, во 2-й когорте – 25 детей в возрасте от 2 до 6 лет. Набор в исследование второй когорты пациентов планируется только после завершения клинической части исследования всеми пациентами первой когорты и выполнения промежуточного анализа эффективности и безопасности. Исследование фармакокинетических свойств препарата Октофактора® планируется не менее чем у 12 пациентов в каждой когорте.

В открытом проспективном многоцентровом несравнительном клиническом исследовании фармакокинетики, эффективности и безопасности препарата Иннонафактор® в двух возрастных когортах у детей в возрасте от 2 до 12 лет с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В одобрено участие 20 детей (разрешение Минздрава России № 392 от 20.07.2017). В 1-й когорте запланировано участие 10 детей в возрасте от 6 до 12 лет, во 2-й когорте – 10 детей в возрасте от 2 до 6 лет. Набор в исследование второй когорты пациентов планируется только после завершения клинической части исследования всеми пациентами первой когорты и выполнения промежуточного анализа эффективности и безопасности. Исследование фармакокинетических свойств препарата Иннонафактор® планируется у каждого пациента в обеих когортах.

Для получения дополнительной информации о безопасности и эффективности препарата Октофактор® у больных гемофилией в возрасте от 12 до 18 лет было организовано проспективное многоцентровое открытое наблюдательное исследование эффективности и безопасности препарата Октофактор® у подростков от 12 до 18 лет с гемофилией А в условиях рутинной клинической практики в дозах и режиме введения, назначенном лечащим врачом.

Полученные результаты продолжающихся клинических и наблюдательных исследований позволят оценить эффективность и безопасность мороктокога альфа и нонакога альфа у детей с гемофилией А и В в разных возрастных группах.

Обсуждение

Результаты клинических исследований отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VII, VIII, IX позволили внедрить препараты Коагил-VII®, Октофактор® и Иннонафактор® в клиническую практику во всех регионах РФ. Результаты применения показали высокую эффективность и безопасность Октофактора® и Иннонафактора® у детей 12 лет и старше, а также препарата Коагил-VII® у детей различного возраста.

Производство и внедрение в клиническую практику отечественных рекомбинантных препаратов для лечения всех форм гемофилии позволили не только решить проблему обеспечения российских пациентов различного возраста препаратами отечественного производства на фоне экономии бюджетных средств, но и открыли хорошие перспективы дальнейшего изучения и внедрения инновационных технологий в области разработки новых лекарственных средств для лечения гемофилии в РФ, в т.ч. с использованием препаратов пролонгированного действия, подкожным путем введения, а также методов генной терапии.

В настоящее время продолжается поиск новых препаратов и методов лечения гемофилии. Отдельное внимание уделяется препаратам для лечения гемофилии, предназначенным для профилактической незаместительной терапии с подкожным путем введения. Для лечения гемофилии А, осложненной развитием ингибиторов, в ряде стран зарегистрировано биспецифическое моноклональное антитело эмицизумаб [23]. Продолжаются клинические исследования препарата экспериментальной РНК-интерференционной терапии фитусиран, а также препаратов, блокирующих активность ингибиторов пути тканевого фактора (anti-TFPI) [24].

Однако на фоне преимуществ разрабатываемых препаратов данной группы остаются нерешенными ряд вопросов: высокая стоимость и степень доступности данных препаратов для пациентов, особенности взаимодействия с другими препаратами для остановки кровотечений, а также частота развития нежелательных реакции у больных гемофилией разного возраста.

Пристальный интерес вызывает продолжающиеся исследования генной терапии гемофилии. По результатам обсуждения данного вопроса на первом круглом столе по генной терапии Всемирной федерации гемофилии (WFH) было отмечено быстрое развитие данного метода лечения гемофилии, на фоне сохраняющегося ряда

проблем, которые необходимо преодолеть, прежде чем эта технология сможет прогрессировать глобально. Требуется привлечение всех заинтересованных сторон к их решению для того, чтобы генная терапия была не только безопасной и эффективной в долгосрочной перспективе, но и чтобы был обеспечен справедливый доступ для пациентов во всем мире [25].

Вместе с тем отечественные рекомбинантные факторы свертывания крови VII, VIII, IX имеют доказанную клиническую эффективность и безопасность у больных гемофилией А и В старше 12 лет, высокую степень очистки, абсолютную вирусную безопасность и не зависят в производстве от донорской плазмы.

Важным фактором является экономическая обоснованность использования отечественных рекомбинантных факторов свертывания крови VII, VIII, IX, поскольку за счет импортозамещения их внедрение способствовало экономии средств государственного бюджета в объеме 15,5 млрд рублей за период 2010–2017 гг.

Применение лекарственных препаратов Коагил-VII®, Октофактор®, Иннонафактор® в клинической практике позволяет расширить спектр используемых препаратов и индивидуализировать подходы к лечению детей с различными формами гемофилии, повысить доступность рекомбинантных препаратов в РФ для пациентов различного возраста с гемофилией за счет увеличения доли применения препаратов рекомбинантных факторов свертывания крови VIII более чем на 20%, а также появления первого рекомбинантного фактора свертывания крови IX в российской клинической практике.

Заключение

Внедрение инновационных технологий в российское производство рекомбинантных факторов свертывания крови является значимым стимулом дальнейшего поиска и исследования новых лекарственных средств для лечения гемофилии в РФ.

Получение результатов клинических исследований III фазы препаратов Октофактор® и Иннонафактор® у детей с гемофилией А и В от 2 до 12 лет позволит расширить показания и начать их использование в данной возрастной группе.

Клиническое применение современных рекомбинантных отечественных факторов свертывания крови VII, VIII, IX обеспечивает оптимальное соотношение их цены и качества, позволяет добиться реального импортозамещения, экономии бюджетных средств, повышения доступности рекомбинантных лекарственных препаратов для пациентов различного возраста и обеспечивает дальнейшее развитие инновационных технологий в фармакологической отрасли в нашей стране.

Конфликты интересов: *автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

Источники финансирования: *проведенный обзор не имел спонсорской поддержки.*

Kudlay D.A. 0000-0003-1878-4467

Литература

1. Фармацевтический рынок России 2017 [Электронный ресурс]: Аналитический отчет. М.: DSMGroup, 2017. Режим доступа: http://www.dsm.ru/docs/analytics/dsm_report 2017.pdf, свободный. Загл. с экрана.

2. Обзор рынка биотехнологий в России и оценка перспектив его развития. [Электронный ресурс]: Аналитический отчет. М.: Frost and Sullivan, 2014. Режим доступа: https://www.rvc.ru/upload/iblock/e21/20141020 _Russia_ Biotechnology_Market_fin.pdf, свободный. Загл. с экрана.

3. *Мартынюк О.В.* Соотношение импортных и отечественных лекарственных средств на фармацевтическом рынке Российской Федерации: итоги 20-летнего развития. Молодой ученый. 2015; 10 (90): 912–916.

4. Федеральный регистр по нозологии «гемофилия» по всем субъектам Российской Федерации по состоянию на 17.02.2017 [Электронный ресурс]: Федеральный регистр — М.: Всероссийское общество гемофилии. — Режим доступа: https://docs.google.com/viewer?url=https%3A%2F%2Fhemophilia.ru%2Findex.php%3Fdo%3Ddownload%26id%3D520%26viewonline%3D1, свободный. Загл. с экрана.

5. Эксперт: поддержка больных гемофилией в РФ — на европейском уровне [Электронный ресурс]: Выступление президента ВОГ Жулева Ю.А. 17.04.2017. М.: РИА Новости. Режим доступа: https://ria.ru/20140417/1004277520.html, свободный. Загл. с экрана.

6. Приказ Минпромторга России от 23.10.2009 № 965 «Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года». Опубликован на официальном интернет-портале правовой информации http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.

7. Государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 гг. [Электронный ресурс]: Основные данные по государственной программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 гг. М.: Минпромторг России, 2014. Режим доступа: http://minpromtorg.gov.ru/common/upload/files/docs/MinProm_02.06.14.pdf, свободный. Загл. с экрана.

8. *Шривастава А. и др.* Руководство по лечению гемофилии Всемирной Федерации Гемофилии. Блэквэлл Паблишинг Лтд., 2012: 74.

9. WFH Online Registry of Clotting Factor Concentrates [Электронный ресурс]: WFH eLearning Platform. February 6, 2018. Режим доступа: https://news.wfh.org/wfh-online-registry-clotting-factor-concentrates, свободный. Загл. с экрана.

10. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 28.11.2018) «Об обращении лекарственных средств». Опубликован на официальном интернет-портале правовой информации http://base.garant.ru/12174909.

11. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009. 2011: 20.

12. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor FIX products. EMA/CHMP/BPWP/144552/2009. 2011: 20 p.

13. *Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В., Кудлай Д.А., Борозинец А.Ю.* Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Октофактор (результаты I фазы клинического исследования у больных гемофилией А). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2013; 12 (2): 30–37.

14. *Давыдкин И.Л., Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Куртов И.В., Носкова М.С., Гусякова О.А., Мишин Г.В., Северова Т.В.,*

Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В., Борозинец А.Ю. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2013; 12 (3): 29–37.

15. *Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Куртов И.В., Авдошкина М.С., Гусякова О.А., Мишин Г.В., Северова Т.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В., Борозинец А.Ю.* Эффективность и безопасность препарата Октофактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 2-й части клинического исследования II и III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2013; 12 (4): 31–37.

16. *Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В., Борозинец А.Ю.* Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Иннонафактор (результаты I фазы клинического исследования у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2014; 13 (4): 39–49.

17. *Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Мишин Г.В., Кречетова А.В., Куртов И.В., Шамина М.С., Фатенкова Е.С., Гусякова О.А., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В., Борозинец А.Ю.* Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2015; 14 (1): 65–75.

18. *Давыдкин И.Л., Зоренко В.Ю., Андреева Т.А., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Мишин Г.В., Кречетова А.В., Куртов И.В., Шамина М.С., Фатенкова Е.С., Гусякова О.А., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В., Борозинец А.Ю.* Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты 2-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2015; 14 (2): 50–58.

19. *Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Галстян Г.М., Сампиев М.С., Северова Т.В., Коняшина Н.И., Орел Е.Б., Грибкова И.В., Алексанян М.Ж.* Опыт применения препарата Коагил-VII при ортопедических операциях у больных с ингибиторной гемофилией А. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2011; 10 (3): 35–40.

20. *Зоренко В.Ю., Галстян Г.М., Полянская Т.Ю., Сампиев М.С., Северова Т.В., Коняшина Н.И., Грибкова И.В., Орел Е.Б., Гемджян Э.Г.* Сравнение гемостатического действия препаратов рекомбинантного активированного фактора свертывания крови VII. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2011; 10 (4): 16–22.

21. *Вдовин В.В., Андреева Т.А., Давыдкин И.Л., Свирин П.В., Шиллер Е.Э., Петров В.Ю., Лавриченко И.А., Климова Н.И., Ким А.В., Куртов И.В., Шамина М.С., Гусякова О.А., Калинина Е.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А.* Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении подростков с тяжелой гемофилией А. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017; 4 (1): 61–70.

22. *Андреева Т.А., Давыдкин И.Л., Мамаев А.Н., Вдовин В.В., Лавриченко И.А., Константинова В.Н., Климова Н.И., Куртов И.В., Шамина М.С., Момот А.П., Белозеров Д.Е., Свирин П.В., Шиллер Е.Э., Шустер А.М., Кудлай Д.А.* Результаты многоцентрового, проспективного, открытого, неконтролируемого исследования эффективности и безопасности препарата Иннонафактор у пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017; 4 (4): 20–32.

23. *Kitazawa T, Esaki K, Tachibana T, Ishii S, Soeda T, Muto A, Kawabe Y, Igawa T, Tsunoda H, Nogami K, Shima M, Hattori K.* Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. Thromb. Haemost. 2017; 117: 1348–1357.

24. *Teichman J, Chaudhry HR, Sholzberg M.* Novel assays in the coagulation laboratory: a clinical and laboratory perspective. Transfusion and Apheresis Science. 2018; 57: 480–484.

25. Pierce G, Donna Coffin. The 1st WFH Gene Therapy Round Table: Understanding the landscape and challenges of gene therapy for haemophilia around the world. Haemophilia. 2019: 1–6. https://doi.org/10.1111/hae.13673

РЕФЕРАТЫ

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ПЕРЕДАЧА ВИРУСА ГЕПАТИТА С: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЛАНА ЛЕЧЕНИЯ

Национальный план действий США по борьбе с вирусным гепатитом призывает к значительным усилиям по расширению диагностики и лечения вируса гепатита С (ВГС). Учреждения дородового ухода являются потенциальными площадками для расширения тестирования на ВГС. В данном обзоре представлены характеристики диагностического плана для женщин и младенцев, а также факторы, связанные с последующим наблюдением. Использованы электронные медицинские записи за 10 лет для выборки из 879 женщин с расстройствами, связанными с употреблением опиоидов, из акушерской клиники, обслуживающей женщин с расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ. Результаты исследования: всего скрининг на ВГС был проведен 744 женщинам (85%), 510 (68%) были сероположительными, из которых 369 (72%) были проведены тесты на нуклеиновые кислоты, из них 261 (71%) имели виремию. Из 404 младенцев, рожденных от сероположительных женщин с ВГС, 273 (68%) по меньшей мере один раз проходили тестирование на ВСГ, 180 (45%) завершили перинатальный скрининг, рекомендованный Американской академией педиатрии, и у 5 (2,8%) был диагностирован ВГС. Более поздняя дата родов (2014–2015 гг.) была связана с тем, что матери наблюдались в профильных медицинских учреждениях (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,4–4,7). Коинфекция матерей с ВИЧ (ОШ 9; ДИ 95% 1,1–72,8) и поддерживающая терапия метадоном по сравнению с бупренорфином (ОШ 1,5; ДИ 95% 0,9–2,5) были связаны с более высокими показателями тестирования на ВГС у детей. Выводы: распространенность ВГС среди беременных женщин, употребляющих опиоиды, высока. Изменения в программе, направленные на улучшение наблюдения за матерью и младенцем, могут помочь устранить выявленные пробелы в плане лечения.

Rachel L. Epstein, Vishakha Sabharwal, Elisha M. Wachman, Kelley A. Saia, Claudia Vellozzi, Susan Hariri, Benjamin P. Linas. The Journal of Pediatrics. 2018; 203: 34–40.