

В.В. Вдовин¹, Е.Э. Шиллер², П.В. Свири¹, В.Ю. Петров¹, Ф.Г. Перина³, А.М. Шустер⁴,
Д.А. Кудлай⁴, А.Ю. Борозинец⁴

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ РЕКОМБИНАНТНЫХ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ VIII У ДЕТЕЙ С ГЕМОФИЛИЕЙ А

¹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗМ, г. Москва;
²ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница», Московская область, г. Одинцово;
³ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург;
⁴АО «ГЕНЕРИУМ», Владимирская область, п. Вольгинский, РФ



В настоящее время детские врачи не располагают достаточным арсеналом лекарственных средств, официально разрешенных к применению в детском возрасте. Разработка новой безопасной и эффективной терапии в детской врачебной практике требует обоснования необходимости проведения и тщательной подготовки клинических исследований (КИ) лекарственных препаратов с участием детей. Проведение КИ у несовершеннолетних пациентов сильно осложняется сложностью их набора, гетерогенностью популяции, специфическими побочными реакциями и затруднением в определении объективных конечных показателей, обуславливающих специфичность дизайна КИ в педиатрии. КИ препаратов фактора свертывания VIII включают поэтапный подход и вначале проводятся у взрослых и подростков, далее с учетом полученных результатов и опыта применения переходят к исследованиям у детей более младшего возраста. Основной задачей КИ нового препарата для лечения гемофилии А у детей является оценка эффективности, безопасности и иммуногенности. Внедрение инновационных технологий в российское производство рекомбинантных факторов свертывания крови способствовало созданию препарата Октофактор® (мороктоког альфа) для лечения гемофилии А. Полученные результаты КИ мороктокога альфа у пациентов старше 18 лет послужили основанием для продолжения КИ у детей разных возрастных групп.

Ключевые слова: гемофилия А, клинические исследования у детей, фармакокинетика, эффективность и безопасность, мороктоког альфа, Октофактор®.

Цит.: В.В. Вдовин, Е.Э. Шиллер, П.В. Свири, В.Ю. Петров, Ф.Г. Перина, А.М. Шустер, Д.А. Кудлай, А.Ю. Борозинец, Особенности клинических исследований рекомбинантных факторов свертывания крови VIII у детей с гемофилией А. Педиатрия. 2019; 98 (6): 103–110.

V.V. Vdovin¹, E.E. Shiller², P.V. Svirin¹, V.Yu. Petrov¹, F.G. Perina³, A.M. Shuster⁴,
D.A. Kudlay⁴, A.Yu. Borozinets⁴

PECULIARITIES OF CLINICAL STUDIES OF RECOMBINANT COAGULATION FACTORS VIII IN CHILDREN WITH HEMOPHILIA A

¹Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow;
²Odintsovo Regional Hospital, Moscow region, Odintsovo;
³Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg;
⁴GENERIUM JSC, Vladimir Region, Volginsky Village, Russia

Контактная информация:

Вдовин Владимир Викторович – врач-гематолог
ГБУЗ «Морозовская детская городская
клиническая больница ДЗМ
Адрес: Россия, 119049, г. Москва,
4-й Добрынинский пер., 1/9
Тел.: (499) 236-15-87, E-mail: vdovin.v@gmail.com
Статья поступила 26.10.19,
принята к печати 20.11.19.

Contact Information:

Vdovin Vladimir Viktorovich – hematologist of
Morozov Children's City Clinical Hospital
Address: Russia, 119049, Moscow,
4th Dobryninsky pereulok, 1/9
Tel.: (499) 236-15-87, E-mail: vdovin.v@gmail.com
Received on Oct. 26, 2019,
submitted for publication on Nov. 20, 2019

Currently, pediatricians do not have a sufficient arsenal of drugs officially approved for use in children. The development of a new safe and effective therapy in pediatric medical practice requires justification for need and thorough preparation of clinical trials (CT) of drugs involving children. CT in juvenile patients is greatly complicated by the complexity of their recruitment, heterogeneity of the population, specific adverse reactions and difficulty in defining the objective endpoints that determine the specificity of CT design in pediatrics. CT of coagulation factor VIII preparations include a phased approach and are initially carried out in adults and adolescents, then, considering the results obtained and the experience of use, they proceed to studies in younger children. The main objective of CT of a new drug for hemophilia A treatment in children is to evaluate efficacy, safety and immunogenicity. The introduction of innovative technologies in the Russian production of recombinant blood coagulation factors has contributed to the creation of the drug Octofactor® (Moroctocog alpha) for hemophilia A treatment. Results of Moroctocog alpha CT in patients over 18 years of age became the basis for further CT in children of different age groups.

Keywords: hemophilia A, clinical studies in children, pharmacokinetics, efficacy and safety, moroctocog alpha, Octofactor®.

Quote: V.V. Vdovin, E.E. Shiller, P.V. Svirin, V.Yu. Petrov, F.G. Perina, A.M. Shuster, D.A. Kudlay, A.Yu. Borozinets. Peculiarities of clinical studies of recombinant coagulation factors VIII in children with hemophilia A. *Pediatrics*. 2019; 98 (6): 103–110.

На протяжении последних лет вопрос организации и проведения клинических исследований (КИ) новых лекарственных препаратов у детей остается одним из наиболее сложных и актуальных. В настоящее время педиатрия не располагает достаточным арсеналом лекарственных средств, официально разрешенных к применению в детском возрасте. Очевидно, что разработка новой безопасной и эффективной терапии в детской врачебной практике требует обоснования необходимости проведения и тщательной подготовки КИ лекарственных средств с участием детей [1, 2].

По данным экспертов ВОЗ, для 75% детских заболеваний пока не существует специальных педиатрических препаратов, чрезвычайно мало данных по безопасности применения препаратов у детей и явно недостаточно специфических педиатрических лекарственных форм [3]. В отсутствие КИ при определенных заболеваниях маленькие пациенты получают незарегистрированные для данного возраста препараты. Дефицит лекарственных средств, предназначенных специально для применения у детей, вынуждает педиатров рисковать, используя препараты, не зарегистрированные для лечения детей. Этот риск особенно возрастает при заболеваниях раннего детского возраста, а также при тяжелых, редко встречающихся у детей болезнях. Так, доля использования незарегистрированных лекарственных средств в педиатрии колеблется от 45% при их назначении в стационаре до 10–20% при амбулаторном лечении [1].

Привлечение детей к КИ является объектом пристального внимания ученых и этических комитетов, тщательно рассматривающих каждый случай, а также обеспечивающих защиту интересов каждого испытуемого и строгое соблюдение специальных этических и правовых норм [4].

В соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» дети могут рассматриваться в

качестве потенциальных пациентов КИ, только если его проведение необходимо для укрепления здоровья детей или профилактики инфекционных заболеваний в детском возрасте, либо если целью такого исследования является получение данных о наилучшей дозировке лекарственного препарата для лечения детей. В этих случаях такому исследованию должно предшествовать КИ лекарственного препарата для медицинского применения на совершеннолетних гражданах, за исключением случаев, если исследуемый лекарственный препарат для медицинского применения предназначен исключительно для использования несовершеннолетними гражданами [5].

Проведение КИ у несовершеннолетних пациентов сильно осложняется трудностью их набора, значительной гетерогенностью популяции, специфическими побочными реакциями, затруднением в определении объективных конечных показателей, обуславливающих специфичность дизайна КИ в педиатрии [6].

Общие принципы клинических исследований у детей с гемофилией

Проведение КИ новых лекарственных препаратов для лечения гемофилии у детей имеет ряд существенных особенностей и регламентируется дополнительными требованиями.

Гемофилия – генетически обусловленное геморрагическое заболевание, возникающее вследствие дефицита факторов VIII или (и) IX свертывания крови, при нормальной активности фактора Виллебранда. Подавляющее большинство больных гемофилией — мужчины. Распространенность гемофилии в большинстве стран составляет 10–14 больных на 100 000 мужчин. При этом соотношение гемофилии А (ГА) и гемофилии В (ГВ) составляет в среднем 4:1 или 1 случай на 10 000–15 000 новорожденных мальчиков для гемофилии А и 1 случай на 50 000 для гемофилии В [7–9]. В России общее число больных гемофилией А и В на протяжении послед-

них лет увеличивается, что связано как с улучшением диагностики, так и с увеличением продолжительности жизни пациентов. По данным Всемирной федерации гемофилии (ВФГ), в 2018 г. в России был зарегистрирован 7451 пациент с гемофилией, из которых гемофилия А диагностирована у 6342 человек [10]. В Федеральный регистр пациентов с гемофилией по состоянию на 25.10.2018 включены 7433 больных гемофилией А и В, из них число пациентов с гемофилией А – 6525, при этом доля детей составляет только 30,8% [11].

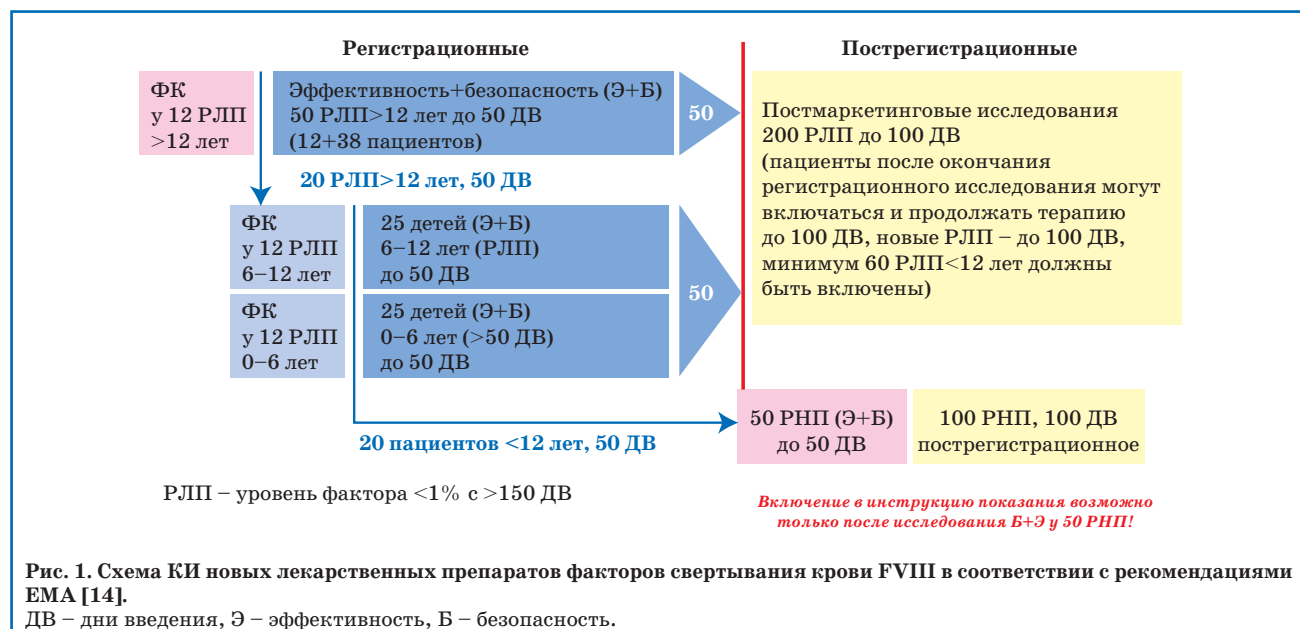
Клинические проявления гемофилии А у детей имеют ряд особенностей, которые необходимо учитывать при планировании и проведении КИ. Характер геморрагического синдрома меняется в зависимости от возраста. В грудном возрасте возникают десневые кровотечения при прорезывании зубов или ранении уздечки языка, гематомы в местах ушибов или внутримышечных инъекций. По мере расширения двигательной активности ребенка ведущими симптомами становятся гемартрозы, межмышечные и внутримышечные кровоизлияния, позднее с возрастом присоединяются почечные, носовые и желудочно-кишечные кровотечения [8].

Тяжесть заболевания и выраженность геморрагического синдрома находятся в прямой зависимости от активности дефицитного фактора свертывания VIII, что обуславливает использование в качестве основного принципа лечения гемофилии специфической заместительной терапии концентратами факторов свертывания [7, 12]. ВФГ не отдает предпочтения рекомбинантным или плазматическим концентратам, выбор между этими классами продуктов должен быть сделан согласно локальным критериям [13].

Принципы и методология КИ новых концентратов факторов свертывания крови VIII являются одинаковыми как для плазматических, так и для рекомбинантных препаратов.

При планировании программы КИ препарата фактора свертывания VIII рекомендуется поэтапный подход, при котором вначале проводятся исследования препарата у взрослых и подростков, далее с учетом полученных результатов и опыта применения переходят к исследованиям у детей более младшего возраста. При этом в руководстве Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, ЕМА) по клиническим исследованиям препаратов фактора свертывания крови VIII в отличие от российского законодательства начальная возрастная когорта, подлежащая исследованию, включает ранее леченных пациентов (РЛП) с гемофилией старше 12 лет [14]. При этом результаты исследования фармакокинетических (ФК) свойств, эффективности и безопасности препарата у 20 РЛП старше 12 лет в течение 50 дней введения достаточно для принятия решения о переходе к КИ у детей от 0 до 12 лет. План КИ нового препарата фактора свертывания крови VIII у пациентов с гемофилией А младше 12 лет также включает первоначальное исследование ФК-свойств препарата с последующей оценкой эффективности и безопасности в течение не менее 50 дней введения препарата у каждого из несовершеннолетних пациентов. Общее число участников исследования должно составлять 50 РЛП, разделенное на 2 возрастные подгруппы – от 6 до 12 лет и младше 6 лет по 25 человек в каждой (рис. 1).

Следующим этапом после исследования у РЛП младше 12 лет проводится КИ эффективности и безопасности нового препарата фактора свертывания крови у ранее нелеченых пациентов (РНП) вне зависимости от возраста ребенка. Данное исследование играет особое значение в оценке свойств рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VIII, в т.ч. содержащих новые генетические конструкции или модификации, а также синтезируемых с



изменениями в технологии производства [14]. Продолжительность КИ нового препарата фактора свертывания крови VIII у РНП также составляет не менее 50 дней введения препарата.

Исследование фармакокинетических свойств

Оценка ФК-свойств несовершеннолетних пациентов старше 12 лет в КИ проводится не менее чем у 12 РЛП с тяжелой гемофилией А (фактор VIII <1%) и иммунокомпетентностью (пациенты с ВИЧ должны иметь CD4 > 200/мкл). К основным анализируемым показателям у пациентов без ингибиторов к FVIII и геморрагического синдрома относятся следующие параметры [15, 16]:

- степень повышения активности (incremental recovery, K-value);
- период полувыведения in vivo (T1/2);
- площадь под кривой (AUC);
- клиренс (Cl).

Степень повышения активности определяется как пиковый уровень фактора, регистрируемый через 15 или 30 мин после инфузии и рассчитывается по формуле [17]: $K = C_{\max}/D$, где K – степень повышения активности (K-value, incremental recovery), [МЕ/дл]/[МЕ/кг]; C_{\max} – максимальная активность фактора VIII, измеренная в течение часа после введения препарата пациенту, % (МЕ/дл); D – доза введенного препарата, МЕ/кг.

В ряде исследований рекомендуется также проводить анализ степени повышения активности (In vivo recovery, IVR), являющегося скорректированным показателем, рассчитываемым по формуле [16, 17]:

$IVR = K \times 45 \times (100 - H_{tp}) / (100 - H_{tn})$, где IVR – степень восстановления активности (In vivo recovery), %; K – степень повышения активности (K-value, incremental recovery), [МЕ/дл]/[МЕ/кг]; H_{tp} – гематокрит пациента в период исследования, %; H_{tn} – референсные значения гематокрита в лаборатории, %.

Перед ФК-исследованием у пациентов проводится отмывочный период, когда они не должны получать инфузию какого-либо препарата фактора свертывания VIII в течение не менее 4 дней. Отбор биообразцов плазмы крови производится в определенные временные точки: перед введением исследуемого препарата фактора свертывания крови VIII в дозе 25–50 МЕ/кг (исходно), 10–15 мин (после окончания инфузии), 30 мин, 1 ч. Дополнительные отборы биообразцов рекомендуется проводить в следующие временные точки: 3 ч, 6 ч, 9 ч, 24 ч, 28 ч и 32 ч после инфузии; 48-часовой образец является обязательным при условии, что пациенту было введено не менее 50 МЕ/кг. Точки времени отбора проб могут быть скорректированы для более лучшего охвата основной части временного профиля активности препарата фактора VIII, с учетом его структурных особенностей, удлиненного периода полувыведения или других значимых факторов [14, 18].

В ходе исследования через 3–6 месяцев от начала лечения новым препаратом пациентам, участвовавшим в ФК-исследовании, рекомендуется повторно оценить те же ФК-параметры, что и в начале исследования.

Предпочтительно, чтобы исследование активности FVIII для расчета ФК-показателей проводилось в центральной лаборатории для уменьшения вариабельности результатов исследования.

Для того, чтобы можно было оценить индивидуальный ответ пациента на новый препарат, может проводиться сравнение основных ФК-показателей (с аналогичными показателями предыдущего препарата фактора свертывания VIII у пациента, полученными до первого введения нового исследуемого препарата фактора VIII). Это позволит учесть индивидуальные и возрастные особенности ФК-профиля несовершеннолетних пациентов при проведении анализа собранной информации.

КИ нового препарата фактора свертывания крови VIII у детей младше 12 лет должно также начинаться с изучения его ФК-свойств не менее чем у 12 пациентов в возрасте от 6 до 12 лет и 12 пациентов младше 6 лет [14]. При этом с учетом требований ЕМА возможно параллельное включение детей в ФК часть КИ. Вместе с тем с учетом имеющейся практики в России начало исследования у детей в группе до 6 лет возможно после получения и оценки результатов у детей более старшего возраста (от 6 до 12 лет). С учетом меньшего возраста детей и меньшей их приверженности к лечению и обследованию число точек отбора проб плазмы крови для ФК-исследования может быть сокращено до взятия пробы перед введением исследуемого препарата фактора свертывания VIII в дозе 50 МЕ/кг, 1 ч, 10 ч, 24 ч и 48 ч после инфузии. В зависимости от типа препарата фактора VIII (например, длительный период полувыведения при пролонгированной форме) могут потребоваться дополнительные временные точки отбора проб.

КИ у РНП могут быть начаты после завершения исследования и получения результатов от 20 пациентов младше 12 лет, которым вводился новый препарат более 50 дней введения, включая минимум 10 пациентов младше 6 лет, при этом ФК-исследования у детей младше 12 лет должны быть завершены и результаты проанализированы. В ходе КИ у РНП ФК-свойства нового препарата не оцениваются, проводится только исследование эффективности и безопасности [14].

Оценка эффективности и безопасности

Выбор основных и дополнительных критериев оценки клинической эффективности нового препарата фактора свертывания крови VIII определяется целями и задачами исследования. Оценка клинической эффективности проводится в ходе лечения 50 и более несовершеннолет-

них РЛП с тяжелой гемофилией А (активность FVIII < 1%) без иммунодефицитных состояний (для пациентов с ВИЧ CD4 > 200/мкл) в течение не менее 50 дней введения препарата.

Для оценки эффективности длительного профилактического лечения гемофилии А наиболее значимыми критериями являются число кровотечений, периодичность и продолжительность кровотечений, число введений препарата. Важным параметром оценки эффективности лечения является потребление препарата фактора свертывания крови VIII, которое рассчитывается как число инфузий и доза препарата в МЕ/кг, введенных за месяц, год. Также проводится анализ потребления препарата по дозе в МЕ/кг в зависимости от вида проводимого лечения (профилактическое лечение, лечение по требованию для купирования возникших кровотечений, купирование и профилактика кровотечений при хирургическом лечении) [12–14].

Дополнительно проводится субъективная оценка врачом или родителями пациента и пациентом старше 14 лет (в зависимости от условий исследования) ответа на лечение геморрагических эпизодов с использованием нового препарата фактора свертывания крови VIII. В ходе исследования используются следующие варианты оценки ответа на лечение препаратом: отсутствует, умеренный, хороший, отличный.

Исследование безопасности препаратов фактора свертывания крови VIII включает оценку нежелательных явлений (НЯ), а также отдельно иммуногенности и вирусной безопасности (для плазматических факторов).

Под НЯ понимается любое выявленное у субъекта КИ после применения лекарственного продукта неблагоприятное с медицинской точки зрения медицинское событие, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением [19]. В ходе КИ регистрируют все НЯ с оценкой их причинно-следственной связи с применением исследуемого препарата (по шкале WHO-UMC), серьезности, предвиденности, тяжести (по шкале CTCAE v.5), продолжительности, потребовавшихся мероприятий для купирования НЯ [20, 21]. Все НЯ, имеющие любую связь с применением исследуемого препарата фактора свертывания крови VIII, расцениваются как нежелательные реакции, которые отдельно регистрируются, анализируются и репортируются в регуляторные органы и независимые этические комитеты в составе периодических отчетов по безопасности и финального отчета с результатами исследования. Экстренного репортирования требуют случаи серьезных непредвиденных нежелательных реакций (СННР) в срок до 7 календарных дней с даты получения информации о выявлении СННР, в случае если они привели к смерти или представляли угрозу для жизни; или в срок до 15 календарных дней с даты получения информации о выявлении СННР для остальных СННР [22].

Отдельное внимание в КИ препаратов факторов свертывания крови VIII уделяется оценке их иммуногенности, поскольку появление антител против фактора свертывания крови VIII (ингибиторов) является основным осложнением лечения гемофилии А. К наиболее значимым факторам риска развития ингибитора относятся тяжелая форма гемофилии А, семейный анамнез развития ингибиторов, этническая принадлежность (для негроидной расы и испанской национальности риск выше в 2–5 раз), типы мутаций с высоким риском (инверсии, большие делеции или нонсенс-мутации гена фактора VIII). Кроме того, риск может быть связан с началом лечения у РНП (возраст до 6 мес), началом интенсивного лечения, введением препарата фактора свертывания крови VIII во время хирургического вмешательства, эпизодическом введении препарата по требованию, наличии сопутствующих инфекционных заболеваний [14, 23, 24].

Диагноз ингибиторной гемофилии будет основываться на регистрации клинических признаков и подтверждаться выявлением в лаборатории нейтрализующих антител. Первоначально риск развития ингибитора FVIII оценивается у совершеннолетних РЛП с тяжелой гемофилией А (активность FVIII < 1%). Для определения ингибитора используется метод Бетезда в модификации Нимегена, валидированный в центральной лаборатории [13, 25]. В случае положительных результатов на ингибитор требуется повторное подтверждающее исследование активности ингибитора FVIII в центральной лаборатории с использованием второго отдельно взятого образца. Положительные значения активности определяются как $\geq 0,6$ БЕ для ингибитора с низким титром и > 5 БЕ для ингибитора с высоким титром. Важным условием исследования активности ингибитора FVIII является достижение исходной активности FVIII, в связи с чем отбор проб рекомендуется проводить не менее чем через 3 суток после предыдущего введения препарата фактора свертывания VIII.

Разработка отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания

В Российской Федерации в целях стимулирования разработки и производства отечественных инновационных лекарственных средств постановлением Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2014 г. № 305 была утверждена государственная программа РФ «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 гг. Реализация программы направлена на увеличение производства и обеспеченности пациентов жизненно необходимыми и важнейшими лекарственными средствами отечественного производства, в т.ч. для лечения редких заболеваний, включая гемофилию А [26, 27].

В процессе реализации данной государственной программы в России были налажены разра-

ботка, 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 ингибиторной гемофилии. Для лечения гемофилии А был разработан препарат Октофактор® (мороктоког альфа) [28].

Программа клинических исследований отечественного мороктокога альфа

Программа КИ препарата Октофактор® (мороктоког альфа) формировалась и проводилась в соответствии с руководствами Европейского агентства по лекарственным средствам по клиническим исследованиям препаратов фактора свертывания крови VIII, а также национальными требованиями к проведению КИ лекарственных средств, биологических лекарственных средств, принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, правилами надлежащей клинической практики (GCP) [6, 14, 19, 29, 30]. Основным принципом программы КИ была этапность их проведения с последовательным исследованием ФК-свойств, безопасности и эффективности препарата у разных групп пациентов на предрегистрационном и пострегистрационном этапах.

В соответствии с программой КИ в ходе I фазы были изучены ФК-свойства мороктокога альфа, показаны его хорошая переносимость и безопасность после однократного применения в различных дозах у 12 РЛП старше 18 лет с гемофилией А [31] (рис. 2).

В ходе КИ II–III фазы была проведена оценка безопасности (Б) и клинической эффективности (Э) мороктокога альфа в многоцентровом контролируемом, рандомизированном, открытом в параллельных группах, проспективном, многоцентровом КИ в сравнении с препаратом Октанат® у 36 РЛП старше 18 лет с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (рис. 2).

В результате исследования была установлена высокая эффективность препарата 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 мороктокога альфа было таким же безопасным при лечении больных гемофилией А тяжелой и среднетяжелой степени, как и препарата Октанат®, и не сопровождалось развитием нежелательных реакций [32, 33]. По результатам проведенных КИ в 2013 г. лекарственный препарат Октофактор® (мороктоког альфа) был одобрен для медицинского применения в РФ (ЛП-002015 от 26.02.2013 г.).

В соответствии с программой КИ в рамках IV фазы было проведено проспективное, многоцентровое КИ эффективности и безопасности препарата у 12 детей в возрасте от 12 до 18 лет

с тяжелой формой гемофилии А (рис. 2). В ходе исследования была установлена эффективность препарата при профилактическом лечении гемофилии А, характеризовавшаяся поддержанием остаточной активности FVIII на уровне 2% и выше и низкой частотой случаев (0,27±0,65) развития спонтанных кровотечений. При лечении по требованию отмечалось быстрое и стойкое купирование возникших геморрагических эпизодов у подростков с тяжелой гемофилией А, в среднем требовалось 1,6±0,86 введения препарата на эпизод. Безопасность характеризовалась отсутствием токсических, тромбогенных, иммунных реакций, низкой частотой нежелательных реакций [34].

Параллельно было проведено проспективное, многоцентровое КИ эффективности и безопасности мороктокога альфа у больных тяжелой формой гемофилии А старше 18 лет (IV фаза) в 3 центрах. Применение препарата в дозе 35–45 МЕ/кг для профилактики геморрагических эпизодов у взрослых пациентов с тяжелой формой гемофилии А сопровождалось низкой частотой развития спонтанных кровотечений легкой или среднетяжелой степени, в среднем 1,13±2,19 случая в течение 50 дней введения. Для купирования геморрагических эпизодов требовалось в среднем 1,2±0,56 введения препарата. Безопасность подтверждалась отсутствием нежелательных реакций [35].

После анализа результатов КИ мороктокога альфа с участием суммарно 50 РЛП с гемофилией А старше 18 лет и детей в возрасте от 12 до 18 лет было спланировано и начато открытое проспективное несравнительное многоцентровое КИ эффективности, безопасности и ФК мороктокога альфа у 50 детей с тяжелой формой гемофилии А (III фаза). В исследовании планируется участие детей в возрасте от 2 до 12 лет, включая 25 детей в возрасте от 6 до 12 лет в 1-й когорте и 25 детей в возрасте от 2 до 6 лет во 2-й когорте. В каждой когорте запланировано исследование ФК-свойств мороктокога альфа не менее чем у 12 пациентов в каждой когорте. Набор во 2-ю когорту пациентов планируется только после завершения клинической части исследования

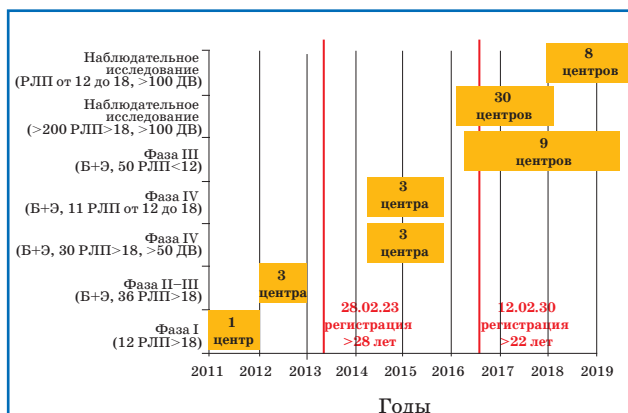


Рис. 2. Программа клинических и наблюдательных исследований препарата Октофактор® (мороктоког альфа).

всеми пациентами 1-й когорты и выполнения промежуточного анализа эффективности и безопасности.

В соответствии с международными рекомендациями для получения дополнительной информации о безопасности и эффективности мороктокога альфа у больных гемофилией А в пострегистрационном периоде были инициированы два наблюдательных исследования.

В проспективном, многоцентровом, открытом, наблюдательном исследовании эффективности и безопасности мороктокога альфа у больных гемофилией А среднетяжелой и тяжелой формы проводился сбор информации о результатах лечения 237 пациентов старше 18 лет в период с 1.2016 г. по 9.2017 г. На фоне профилактического лечения в течение года спонтанные кровотечения в течение 48–72 ч после введения препарата отсутствовали у большинства пациентов (61,7%), среднее число спонтанных кровотечений в течение 48–72 ч после введения препарата за год при профилактическом лечении составило $1,4 \pm 2,9$ эпизода на одного пациента. Зарегистрированные спонтанные кровотечения на фоне профилактического лечения были преимущественно легкой и средней степени тяжести – 42,6 и 53,1%, соответственно. Средняя разовая доза мороктокога альфа была невысокой как при профилактическом лечении – $2036,3 \pm 884,7$ МЕ ($27,3 \pm 11,2$ МЕ/кг), так и при лечении по требованию – $2280,7 \pm 1037,2$ МЕ. В ходе профилактического лечения и лечения по требованию мороктокогом альфа был отмечен высокий профиль безопасности на фоне незначительного количества предвиденных нежелательных реакций [36].

В настоящее время проводится проспективное многоцентровое открытое наблюдательное исследование эффективности и безопасности мороктокога альфа у детей в возрасте от 12 до 18 лет с гемофилией А в условиях рутинной клинической практики. В ходе исследования проводится сбор данных о результатах обследования и лечения 24 РЛП с гемофилией А, используемых дозах, режиме введения, течении заболевания, частоте НЯ. Полученные результаты исследования после обобщения и статистической обработки будут представлены в регуляторные органы, этические комитеты и опубликованы.

Заключение









Совершенствование регуляторных требований в области планирования и проведения КИ у детей в России способствует повышению их соответствия и частичной гармонизации с международными правилами и руководствами. Проведение КИ новых лекарственных препаратов у детей с гемофилией остается сложной задачей в связи с ограниченным числом таких пациентов с данной орфанной патологией, сложностью их включения, специфичностью дизайна исследования, требующего поэтапный набор в разных возрастных группах, необходимостью ФК-исследования, а также частых внутривенных инъекций.

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. Программа КИ российских рекомбинантных факторов свертывания крови первоначально совершенствовалась вместе с регуляторными нормативами РФ и соответствует международным требованиям по проведению КИ данной группы лекарственных препаратов.

Получение результатов наблюдательного исследования у детей с гемофилией А в возрасте от 12 до 18 лет и КИ у детей с гемофилией А в возрасте от 2 до 12 лет позволит получить значимую информацию об особенностях ФК, эффективности и безопасности препарата Октофактор® и определить наиболее оптимальные условия его применения в разных возрастных группах.

Источники финансирования: проведенный обзор не имел спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, кроме Шустера А.М., Кудлая Д.А., Борозинца А.Ю., являющихся сотрудниками АО «ГЕНЕРИУМ».

Vdovin V.V.  0000-0001-6616-4604
Shiller E.E.  0000-0003-0434-6474
Svirin P.V.  0000-0002-8461-6077
Petrov V.Yu.  0000-0002-4583-1137
Perina F.G.  0000-0002-3531-1664
Shuster A.M.  0000-0002-6980-7190
Kudlay D.A.  0000-0003-1878-4467
Borozinets A.Yu.  0000-0002-4863-8471

Литература

1. Завидова С.С., Намазова-Баранова Л.С., Тополянская С.В. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения. Педиатрическая фармакология. 2010; 7 (1): 6–14.
2. Малышева Е.А., Незнанов Н.Г., Никитин Е.Н., Мирошенков П.В. Биомедицинские исследования в педиатрии. Качественная клиническая практика. 2002; 2: 40–48.
3. Вольская Е. Новые перспективы для детских лекарств. Ремедиум. 2007; 8: 6–11.
4. Белоусов Ю.Б., Страчунский Л.С., Белоусов Д.Ю., Зубков В.В., Малая И.П., Грацианская А.Н., Дорошко О.В., Попов А.О. Вопросы этики биомедицинских исследований в педиатрии. Фарматека. 2001; 5: 10–14.

5. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 02.08.2019) «Об обращении лекарственных средств». Режим доступа: <https://base.garant.ru/12174909/>
6. Тополянская С.В. Общие методологические проблемы проведения клинических исследований у детей. Педиатрическая фармакология. 2010; 7 (5): 6–10.
7. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Вдовин В.В., Свиринов П.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с гемофилией А, гемофилией В и болезнью Виллебранда у детей. М., 2015: 76.
8. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: Патогенез, кли-

ника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск: Наука, 2018: 524.

9. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 136.

10. Report on the Annual Global Survey 2018. World Federation of Hemophilia, 2019: 82. WWW document. URL: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1731.pdf>.

11. Зозуля Н.И., Чернов В.М., Тарасова И.С., Румянцев А.Г. Нерешенные вопросы оказания медицинской помощи пациентам с ингибиторной формой гемофилии в России. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019; 6 (2): 48–53.

12. Зозуля Н.И., Кумскова М.А. Протокол диагностики и лечения гемофилии. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. В.Г. Савченко, ред. М.: Практика, 2018; 1: 333–357.

13. Руководство по лечению гемофилии. 2-е изд. Издание ВФГ, Монреаль, 2012: 74. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1531.pdf>.

14. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products//EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev.1. 2016: 22.

15. Charles RM, Hay S Brown, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. British Journal of Haematology. 2006; 133: 591–605. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06087.x.

16. Lee M, Morfini M, Negrier C, Chamouard V. The pharmacokinetics of coagulation factors. Haemophilia. 2006; 12 (Suppl. 3): 1–7.

17. Kessler CM, Gill JC, White GC, Shapiro A, Arkin S, Roth DA, Meng X, Lusher JM. B-domain deleted recombinant factor VIII preparations are bioequivalent to a monoclonal antibody purified plasma-derived factor VIII concentrate: a randomized, three-way crossover study. Haemophilia. 2005; 11: 84–91.

18. Lee M, Morfini M, Schulman S. The Design and Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors. Factor VIII/IX SSCISTH 2001 Recommendations. WWW document. URL: <http://www.med.unc.edu/isth/fviiipharmaco.htm>.

19. E6 (R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6 (R1). Guidance for Industry. 2018:36. WWW document. URL: <https://www.fda.gov/media/93884/download>.

20. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. WHO. WWW document. URL: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf.

21. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. November 27, 2017: 147. WWW document. URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.

22. Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза. Утверждены решением № 79 от 3.11.2016. 232с. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026110>.

23. Gouw SC, Van Der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S, Van Geet C, Kenet G, Mäkiperna A, Molinari AC, Muntean W, Kobelt R, Rivard G, Santagostino E, Thomas A, Van Den Berg HM. Factor VIII products and inhibitor development in severe Hemophilia A. N. Engl. J. Med. 2013; 368: 231–239. doi: 10.1056/NEJMoa1208024.

24. Gouw SC. The etiology of inhibitor development in children with severe hemophilia A: Thesis, Utrecht University. Optima Grafische Communicatie, Rotterdam, 2011: 284.

25. Steve Kitchen, Angus McCraw, Marión Echenagucia. Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders. A laboratory manual. 2nd ed. Montreal, 2012: 144. WWW document. URL: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1283.pdf>

26. Приказ Минпромторга России от 23.10.2009 № 965 «Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года». Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online>.

27. Государственная программа «Развитие фармацевти-

ческой и медицинской промышленности» на 2013-2020 годы. Основные данные по государственной программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы. М.: Минпромторг России, 2014. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: http://minpromtorg.gov.ru/common/upload/files/docs/MinProm_02.06.14.pdf.

28. Кудлай Д.А. 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.

29. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза. Утверждены решением № 89 от 3.11.2016. 714с. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026116>.

30. Иванов Р., Секарёва Г., Кравцова О., Кудлай Д., Лукьянов С., Тихонова И., Дёмина А., Максимова Л., Никитина И., Обухов А., Зайцев Д., Степанов А., Носырева М., Самсонов М. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). Фармакокинетика и фармакодинамика. 2014; 1: 21–36.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Ким А.В., Мишин Г.В., Кречетова А.В., Куртов И.В., Шамина М.С., Гусякова О.А., Курапова М.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении у пациентов с тяжелой гемофилией А. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2018; 5 (3): 60–73.

36. Зозуля Н.И., Яструбенецкая О.И., Беляева С.С., Потапова В.М., Давыдкин И.Л., Куртов И.В., Шелехова Т.В., Евзерова Т.В., Гладилина О.Г., Щербина О.Н., Волкова С.А., Максимова А.С., Архипова Н.В., Есефьева Н.Б., Смелянская М.Г., Молоствовова В.З., Казанкова Т.А., Кириллова Е.Г., Челнов В.Г., Поспелова Т.И., Бабаева Т.Н., Мамаев А.Н., Момот А.П., Косинова М.В., Щербактова Н.В., Лешина О.А., Смирнова А.С., Короленко Т.С., Кучин А.А., Новосёлов К.П., Булиева Н.Б., Морозов С.В., Перина Ф.Г., Косачева Н.Б., Сафуанова Г.Ш., Галина Г.А., Янтурина Н.Х., Саитова А.Р., Ботвиновский В.Э., Тимофеева М.А., Носкова Е.В., Коняшина Н.И., Шиллер Е.Э., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Борозинец А.Ю. Результаты наблюдательного исследования эффективности и безопасности препарата Октофактор. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019; 6 (2): 30–47.