

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

Утверждено
Решением Ученого совета
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
«27» декабря 2022 года (протокол № 5)

Методические рекомендации
«Оценка эффективности и безопасности плазменных и рекомбинантных
препаратов VIII фактора свертывания крови в странах ЕАЭС»

Москва 2022 г.

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Ответственный исполнитель:

Главный эксперт Управления экспертизы
и контроля аллергенов, цитокинов и
других иммуномодуляторов Центра
экспертизы и контроля МИБП

д-р мед. наук, профессор

15.06.2022

Ж.И. Авдеева

Исполнители:

Директор Центра экспертизы и контроля
МИБП

д-р мед. наук, профессор

15.06.2022

В.П. Бондарев

Начальник Управления экспертизы и
контроля аллергенов, цитокинов и
других иммуномодуляторов Центра
экспертизы и контроля МИБП

д-р мед. наук, профессор

15.06.2022

В.Д. Мосягин

Начальник Управления экспертизы
противовирусных МИБП Центра
экспертизы и контроля МИБП

д-р мед. наук

15.06.2022

А.А. Солдатов

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|-----|
| ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ | 597 |
| НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ | 598 |
| ТЕРМИНЫ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ | 599 |
| ВВЕДЕНИЕ | 600 |
| ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ | 603 |
| 1 Область применения | 603 |
| 2 Правовая основа | 603 |
| 3 Оценка эффективности: общие положения | 603 |
| 4 Оценка безопасности: общие положения | 604 |
| 5 Представление документов на регистрацию препаратов, заявляемых как «новые препараты» | 608 |
| 6 Изменение производственного процесса | 621 |
| 7 План управления рисками | 625 |
| Приложение 1 | 630 |
| Приложение 2 | 631 |
| Приложение 3 | 634 |

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Данный документ основывается на подходах Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения к рассматриваемой проблеме и содержит разъяснения по практическим вопросам соблюдения требований законодательства Российской Федерации в сфере проведения клинических исследований.

Методические рекомендации содержат правила и рекомендации по формированию материалов раздела клинической документации, которые должны быть включены в досье, представляемое для регистрации препаратов фактора VIII, полученных на основе технологии рекомбинантных ДНК или из плазмы крови человека, предназначенных для лечения и профилактики кровотечений у пациентов с гемофилией А. Приведены рекомендации по правилам проведения клинических исследований препаратов фактора VIII до регистрации и в пострегистрационном периоде. Отдельно рассматриваются вопросы, связанные с внесением значительных изменений в производственный процесс ранее зарегистрированных препаратов, требующих проведения клинических исследований.

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

- Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 13.07.2020) «Об обращении лекарственных средств».
- Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. М.: Гриф и К; 2019.
- Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2013.
- European Pharmacopoeia, 8th edition, Strasbourg, France, European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe, 2015.
- Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical product. WHO Technical Report Series, No. 850, 1995. Annex 3.
- Guideline for good clinical practice E6(R1). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1996.
- ICH Topic E11. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. Geneva, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 2000.
- 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) 26 July 2018.
- Recommendations on the potency labelling of factor VIII and factor IX concentrates / A. R. Hubbard, J. Dodt, T. Lee [и др.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2013. – Т. 11. – N 5. – С. 988-989.
- Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 89 от 03.11.2016).
- Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза (Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 79 от 03.11.2016).

ТЕРМИНЫ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

| | |
|----------|--|
| АЧТВ | - активированное частичное тромбопластиновое время |
| БЕ | - Бетезда единица |
| ДВ | - дни введения препарата |
| ЕАЭС | - Евразийский экономический союз |
| ИИТ | - индукция иммунологической толерантности |
| МЕ | - Международная единица |
| ОХЛП | - общая характеристика лекарственного препарата |
| ПУР | - План управления рисками |
| РЛП | - ранее леченые пациенты |
| РНП | - ранее нелеченые пациенты |
| ТГЭ | - трансмиссивная губчатая энцефалопатия |
| ФК | - фармакокинетика |
| AUC | - площадь под кривой |
| EDQM | - Европейский директорат по качеству лекарственных средств и здравоохранения |
| Ph. Eur. | - Европейская фармакопея |
| EMA | - Европейское медицинское агентство |
| IgE | - иммуноглобулин класса E |
| IgG | - иммуноглобулин класса G |
| ISTH | - Рабочая группа Международной ассоциации по тромбозу и гемостазу |
| SAE | - серьезное неблагоприятное событие |
| GCP | - Надлежащая клиническая практика |

ВВЕДЕНИЕ

Целью данных Методических рекомендаций, является формирование гармонизированных требований к материалам по результатам клинических исследований, представляемым для регистрации препаратов фактора VIII, рекомбинантных или полученных из плазмы крови.

В плазме крови фактор VIII присутствует как гетеродимер, состоящий из легкой цепи (доменов A3, C1 и C2), тяжелой цепи (доменов A1 и A2) и домена В.

Формирование антител, направленных против фактора VIII, так называемых ингибиторов, является наиболее тяжелым осложнением при лечении гемофилии. Образование ингибиторов очень часто наблюдается у ранее нелеченных пациентов (РНП) с тяжелой гемофилией А, обычно в пределах первых 50 дней введения (ДВ) препарата.

Ингибиторы формируются, главным образом, у ранее нелеченных детей; приблизительно у 1/3 из них антитела 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 фактора VIII, семейный анамнез на наличие ингибиторов (генетическая предрасположенность) и интенсивное лечение). Пациенты, получающие препараты фактора VIII, должны находиться под тщательным контролем в отношении формирования ингибиторов путем наблюдения за клиническими проявлениями и лабораторного тестирования.

Две «вспышки» формирования ингибиторов наблюдались в начале 1990-х годов у ранее толерантных пациентов, получавших препарат в течение ряда лет, ингибиторы были выявлены после введения препарата фактора VIII, полученного из плазмы крови, при производстве которого использован модифицированный метод инактивации вируса. Таким образом, индукция образования ингибиторов может быть следствием изменения

характеристик препарата, используемого для лечения, за счет возможного изменения молекулярной структуры фактора VIII, распознаваемого как «неоантиген».

При проведении клинических исследований, согласно современным представлениям, риск образования ингибиторов к исследуемому препарату, следует оценивать у ранее леченных пациентов (РЛП), поскольку пациенты, получавшие препарат длительно, должны быть иммунотолерантными к фактору VIII и поэтому рассматриваются как наиболее подходящие в качестве исследуемой популяции. В материалы досье, представляемые для регистрации препарата, должны быть включены данные клинических исследований по оценке эффективности и безопасности с точки зрения иммуногенности и других нежелательных реакций, проведенных с участием пациентов всех возрастных групп.

На основании накопленных научных знаний и опыта клинического наблюдения сделано заключение, что набор для участия в клинических исследованиях достаточного количества подходящих пациентов, особенно ранее не получавших лечения, является проблематичным. Поэтому проведение достаточно информативных клинических исследований у РЛП для оценки важных характеристик отдельных препаратов считается затруднительным. В связи с этим, проведение клинических исследований с участием РЛП при регистрации препарата не является обязательным.

Приведенные в настоящем документе рекомендации по проведению клинических исследований, требуемых для регистрации препаратов фактора свертывания крови VIII, рекомбинантных и получаемых из плазмы крови человека, распространяются на следующие препараты:

- заявляемые для регистрации в качестве «новых препаратов»;
- ранее зарегистрированные, в производственный процесс которых внесены значительные изменения (например, дополнительные стадии инактивации и (или) элиминации вирусов или новые способы очистки).

Клинические исследования, описанные в этом руководстве, должны выполняться в соответствии с рекомендациями, изложенными в руководстве по Надлежащей клинической практике (GCP) Евразийского экономического союза (далее – Союз).

Некоторые из принципов (например, выбор пациентов, характеристика и наблюдение за пациентами), приведенные в данном документе, могут применяться также при клинических исследованиях препаратов, не используемых в качестве заместительной терапии (например, моноклональные антитела, препараты генной терапии). Однако, если для препаратов, имеющих определенные особенности, может потребоваться модификация или отступление от принципиальной схемы клинических исследований, описанных в данных методических рекомендациях, дизайн клинических исследований рекомендуется согласовать с регуляторным органом.

В разделах 3 и 4 настоящих Методических рекомендаций изложены общие принципы оценки эффективности и безопасности препаратов. Информация об особенностях клинической разработки «новых препаратов» и ранее зарегистрированных препаратов, в производственный процесс которых внесены значительные изменения, включена в последующие разделы настоящего документа. Более детально требования к клиническим исследованиям препаратов фактора свертывания крови VIII представлены в Приложениях 1 – 3 к настоящим Методическим рекомендациям.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1 Область применения

Правила и рекомендации, изложенные в документе, касаются вопросов клинических исследований, которые должны проводиться до и после регистрации плазменных и рекомбинантных препаратов фактора свертывания крови VIII. Вопросы, касающиеся оценки качества препаратов, не входят в рамки настоящих Методических рекомендаций.

2 Правовая основа

Настоящие Методические рекомендации должны применяться в сочетании с указаниями и общими принципами, приведенными в Приложении № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств Союза, Правилах проведения исследования биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, Руководстве проведения исследований в детской популяции.

3 Оценка эффективности: общие положения

Эффективность препаратов должна быть доказана результатами клинических исследований, проведенных до его регистрации, в сочетании с обязательством проведения последующих пострегистрационных исследований для сбора дополнительных клинических данных и обеспечения согласованности в долгосрочной перспективе между результатами предрегистрационных клинических исследований и рутинного применения.

При клинической оценке препаратов свертывания крови, полученных из плазмы крови человека (плазменных), или рекомбинантных, применяемых для лечения гемофилии А, как правило, изначально исследуют фармакокинетику основного действующего фактора. Наиболее важными суррогатными конечными точками для оценки эффективности нового препарата фактора VIII являются следующие фармакокинетические параметры - показатель прироста восстановления активности фактора,

период полувыведения, площадь под кривой (AUC) и клиренс. Кроме того, клиническая эффективность терапии препаратами фактора свертывания крови VIII (например, профилактическая или выполняемая по требованию для купирования уже развившихся кровотечений) должна оцениваться самим пациентом и лечащим врачом в течение как минимум 50 ДВ.

4 Оценка безопасности: общие положения

Вопросы безопасности препаратов фактора VIII включают оценку вирусной безопасности, иммуногенности и других нежелательных реакций. Использование при производстве рекомбинантных препаратов нечеловеческих клеточных линий повышает вероятность присутствия в них различных контаминантов и повышает иммуногенный потенциал препаратов.

4.1 Нежелательные реакции

Во время проведения клинических исследований у всех пациентов, получающих препарат фактора VIII, должны оцениваться параметры безопасности, включая оценку влияния препарата на жизненно важные показатели. Все нежелательные реакции, проявившиеся при клинических исследованиях, должны быть зарегистрированы и проанализированы в отношении причины возникновения, тяжести проявления и их ожидаемости/предсказуемости.

Все нежелательные реакции, связанные с любым применением препарата, подлежат регистрации, и информация о них должна быть передана уполномоченному органу в соответствии с установленными требованиями.

Формирование нейтрализующих антител к фактору VIII (см. подраздел 4.3) является одним из основных осложнений при лечении гемофилии А, их выявление считается серьезным неблагоприятным событием (SAE) и должно быть зарегистрировано и документировано согласно установленным категориям в соответствии с установленными требованиями. Указанное

требование должно быть включено во все протоколы клинических исследований.

В зависимости от типа препарата, развитие реакций гиперчувствительности к гетерологичным белкам (например, к белкам мыши, крупного рогатого скота или хомячков) может проявляться в виде соответствующих нежелательных реакций, которые следует регистрировать и о которых следует сообщать в установленном порядке. Все протоколы исследований должны включать опросник / регистрационную форму отчетности по гиперчувствительности для сбора всех данных в отношении таких реакций.

4.2 Безопасность в отношении вирусов и других трансмиссионных/инфекционных агентов

Рекомбинантные препараты

Безопасность рекомбинантных препаратов в отношении вирусной контаминации может быть надлежащим образом обеспечена только путем тестирования вирусов в процессе производства и внедрения в производственный процесс стадий инактивации и (или) элиминации вирусов в соответствии с рекомендациями, изложенными в Правилах проведения исследования биологических лекарственных средств Союза (Приложение к Главе 2. Оценка вирусной безопасности биологических (биотехнологических) лекарственных средств, полученных из клеточных линий человеческого или животного происхождения).

Препараты, полученные из плазмы

Производители препаратов, получаемых из плазмы крови человека, включая препараты фактора VIII, должны обеспечить вирусную безопасность путем отбора доноров, скрининга индивидуальных донаций и пулов плазмы крови на специфичные маркеры инфекций, а также путем включения в процесс производства эффективных стадий инактивации и (или) элиминации вирусов. Принципы, аналогичные принципам вирусной безопасности,

должны применяться в отношении всех трансмиссивных агентов, включая возбудителя трансмиссивной губчатой энцефалопатии (TSE) и другие потенциальные патогены. Рекомендации и требования по обеспечению вирусной безопасности приведены в соответствующих документах, указаниям которых должны следовать производители лекарственных препаратов из плазмы крови человека.

Используемые в производстве современные способы инактивации и (или) элиминации вирусов в настоящее время считаются высокоэффективными и обеспечивают вирусную безопасность препаратов в отношении широкого спектра оболочечных вирусов. В связи с этим считается нецелесообразным при проведении клинических исследований оценивать вирусную безопасность препаратов в отношении оболочечных вирусов.

Однако, используемые в производстве способы инактивации и (или) элиминации вирусов имеют определенные ограничения в отношении безоболочечных вирусов, таких как вирус гепатита А и парвовирус В19. Безопасность препаратов в отношении безоболочечных вирусов в настоящее время не может быть адекватно оценена при проведении клинических исследований.

Заявитель должен представлять все имеющиеся данные о пациентах, получивших лечение препаратом в ходе клинического исследования. После окончания исследования за пациентами должны быть продолжены наблюдения в соответствии с обычной клинической практикой. Должна быть разработана информационная система, содержащая сведения о рисках для безопасности, с включением информации по составлению отчетов о нежелательных реакциях. Заявитель также должен подтвердить, что разработана и функционирует система сбора информации о пациентах, получивших препарат, которая позволяет быстро реагировать на любые сообщения о заражении пациента с последующим полным расследованием его причины.

4.3 Иммуногенность

В целом, иммуногенность препаратов должна быть исследована до его регистрации и подтверждена результатами исследования в пострегистрационном периоде.

Формирование антител против фактора VIII является основным осложнением при лечении гемофилии А. Риск появления ингибиторов выше у пациентов с тяжелой гемофилией А, чем у пациентов с умеренной и легкой формой заболевания. Кроме того, риск формирования антител может быть связан с количеством дней введения препарата. Самый высокий риск развития ингибиторов отмечается у пациентов в первые 50 ДВ.

Проявления специфической иммуногенности к родственным соединениям плазменных препаратов могут наблюдаться при внесении изменений в процесс их производства. Ранее леченные пациенты являются наиболее подходящими кандидатами для оценки иммуногенности, связанной с особенностями препарата фактора VIII, поскольку они рассматриваются как пациенты с низким риском развития ингибиторов. Диагностика наличия ингибиторов фактора VIII основывается на клинических проявлениях и подтверждается при лабораторном исследовании ингибитора фактора VIII.

Наличие нейтрализующих антител является наиболее важной иммунологической проблемой, и поэтому следует учитывать следующие аспекты и основные принципы их выявления:

- развитие ингибиторов следует изучать у ранее леченных пациентов (получивших >150 ДВ, страдающих тяжелой гемофилией А с уровнем фактора VIII < 1%);

- при проведении анализа следует использовать метод Бетезда (Bethesda) в модификации Неймегена (Nijmegen); испытания с использованием валидированного метода должны проводиться в центральной лаборатории;

- в случае положительного результата определения ингибитора, с целью подтверждения должно быть проведено повторное тестирование на

наличие ингибитора с использованием второго отдельно взятого образца; данное исследование должно проводиться в центральной лаборатории; точное время отбора проб должно регистрироваться и включаться в отчет по серьезным побочным реакциям (SAE).

– выделяют следующие значения: от пороговых до $\geq 0,6$ Бетезда единиц (БЕ), оценивая их как «низкий титр» ингибитора, и значения $> 5,0$ БЕ – как «высокий титр» ингибитора;

– тестирование ингибиторов предпочтительно проводить при условии, когда уровень фактора VIII достиг базового значения;

– условия, влияющие на определение ингибитора фактора VIII, должны быть подвергнуты скринингу и документированы, такие как наличие хронических вирусных инфекций (например, ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита С) или Lupus антикоагулянта;

– необходимо подробно регистрировать все сведения, касающиеся характеристики пациента (например, семейный анамнез, образ жизни, общее состояние здоровья, инфекционный статус, тип мутации гена фактора VIII, причину проводимой терапии, дату начала лечения, вид лечения (по требованию, профилактика, непрерывная инфузия)).

– следует контролировать показатель восстановления активности фактора.

Дополнительные аспекты по данному вопросу изложены в разделе 7 настоящих Методических рекомендаций.

5 Представление документов на регистрацию препаратов, заявляемых как «новые препараты»

Рекомендации, приведенные в данном разделе, касаются как рекомбинантных, так и плазменных препаратов фактора VIII, представляемых для регистрации.

5.1 Общие положения, касающиеся клинических исследований

Ввиду ограниченной доступности пациентов, страдающих гемофилией А, данные только предрегистрационных исследований считаются недостаточными для оценки всех аспектов терапии препаратами фактора VIII, особенно в отношении иммуногенности.

В связи с этим, для сбора дополнительных клинических данных и обеспечения согласованности в долгосрочной перспективе результатов предрегистрационных клинических исследований и рутинного применения, должны быть проведены пострегистративные исследования препарата.

Количество пациентов, которое, как правило, должно быть включено в предрегистративные клинические исследования, составляет не менее 100 человек. Указанное количество пациентов является оптимальным по соотношению необходимых клинических данных, для демонстрации эффективности и безопасности препарата, и наличием пациентов, страдающих редким заболеванием. Ожидается, что указанное число пациентов будет достаточным для получения достоверной информации, касающейся общих аспектов безопасности и демонстрации эффективности препарата фактора VIII, с точки зрения его способности восстанавливать уровень фактора VIII и достигать гемостаза, купировать развившиеся, а также предотвращать спонтанные кровотечения.

Учитывая, что в предрегистративных исследованиях может принимать участие ограниченное число пациентов, дополнительная информация, в основном касающаяся аспектов безопасности, должна быть получена при проведении пострегистративных исследований. Если учесть, что ингибиторы встречаются с частотой 1,5% или выше среди РЛП, существует, по крайней мере, 95 % вероятность наблюдения антител у одного или нескольких пациентов в когорте из 200 пациентов.

Клиническая разработка препаратов фактора VIII должна основываться на поэтапном подходе в выборе пациентов для включения в клинические исследования, для того чтобы обеспечить возможность клинической оценки препарата на взрослых пациентах и детях старшего возраста, прежде чем в

исследования будут включены дети младшего возраста. Изначальной возрастной когортой, подлежащей исследованию, являются РЛП в возрасте 12 лет и старше. После того, как фармакокинетика (ФК), эффективность и безопасность будут оценены у 20 РЛП в возрасте 12 лет и старше, получивших, по крайней мере 50 ДВ, может быть инициировано клиническое исследование с участием детей в возрасте от 0 до 12 лет. Клинические исследования 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. Эти данные должны быть предоставлены в первоначальной заявке на получение разрешения на регистрацию препарата.

Общие принципы проведения клинических исследований с участием детей должны соответствовать требованиям, утвержденным правилами проведения педиатрических исследований.

5.1.1 Определение активности препарата

Активность препаратов фактора VIII, согласно требованиям Европейской фармакопеи (Ph. Eur.), должна быть определена путем использования хромогенного метода, изложенного в монографии Ph. Eur. Однако по согласованию с компетентным органом для целей контроля могут быть использованы альтернативные методы при условии, что указанные методы позволяют принять однозначное решение о соответствии их стандартам монографии, в случае использования официальных методов.

Для определения активности фактора VIII имеется несколько методов. В связи с этим для некоторых препаратов при проведении исследований значения оцениваемых показателей активности могут значительно отличаться в зависимости от используемого метода, реагентов и стандартных образцов. Эти несоответствия, связанные с используемым методом, могут влиять как на маркировку готового лекарственного препарата, так и на результаты мониторинга пост-инфузионных образцов.

Значительные расхождения наблюдаются между результатами анализа, выполненными по Ph. Eur. хромогенным методом, и определением одного из базовых показателей коагулограммы – активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Следует отметить, что когда определение активности базируется на оценке показателя АЧТВ, оценивающего эффективность «внутреннего» пути свертывания крови, на конечные результаты определения активности фактора VIII могут оказывать значительное влияние такие факторы, как свойства реагента и референс стандарт, используемые при проведении анализа. Эти несоответствия, связанные с используемым методом, могут влиять как на маркировку готового лекарственного препарата, так и на результаты мониторинга пост-инфузионных образцов.

Рабочей группой Международной ассоциации по тромбозу и гемостазу (ISTH) были подготовлены «Рекомендации по определению активности концентратов факторов VIII и IX» («Recommendations on the potency labelling of factor VIII and factor IX concentrates»). Указанный документ включает рекомендации по характеристике препарата, в отношении определения его активности, калибровки стандартного образца производителя, используемого метода при проведении фармакокинетических исследований и при тестировании пост-инфузионных образцов. Объединенное совещание Европейского медицинского агентства (EMA) и Европейского директората по качеству лекарственных средств и здравоохранения (EDQM) по этому вопросу проведено в 2013 г. (см. перечень ссылок).

При характеристике новых препаратов фактора VIII следует учитывать информацию, приведенную в рекомендациях ISTH, в отношении выбора методик для определения активности в зависимости от анализируемого образца (концентрат или плазма). В случае, когда наблюдаются значительные расхождения показателей активности, т.е. вариабельность анализируемых показателей связана с особенностями аналитической методики, следует доказать, что методика, выбранная для определения активности,

обеспечивает сопоставимость с соответствующим ранее зарегистрированным не модифицированным препаратом путем сравнения уровней функциональной активности препаратов в тестах *in vitro* и *in vivo*. В Плане управления рисками (ПУР) должны быть отражены вопросы, касающиеся последующего мониторинга лабораторных показателей уровня препарата в плазме, соответствующие сведения должны быть доведены до потребителей препарата.

5.2 Оценка эффективности при исследовании ранее леченных пациентов в возрасте 12 лет и старше (≥ 12 лет)

Выбор пациентов

В исследования включают РЛП, получивших как минимум, 150 ДВ ранее зарегистрированных препаратов, которые могут рассматриваться, как пациенты с низким уровнем риска при оценке иммуногенности препарата. Указанные РЛП должны быть в возрасте 12 лет и старше, с уровнем содержания фактора VIII $< 1\%$, быть иммунокомпетентными, т.е. без признаков иммунодефицита (у ВИЧ-положительных пациентов содержание CD4-лимфоцитов должно составлять не менее 200 клеток/мкл). Пациенты должны быть ВИЧ-отрицательными или иметь вирусную нагрузку менее 200 частиц/мкл или около 400000 копий/мл. Вирусный статус пациентов должен быть охарактеризован и подтвержден документально.

Фармакокинетика

Фармакокинетические исследования должны быть выполнены, по крайней мере, с участием 12 РЛП (детальное изложение критериев включения в исследование приведено в предыдущем разделе «Выбор пациентов»). При исследовании должны оцениваться следующие показатели: уровень восстановления активности фактора, период полувыведения *in vivo*, AUC и клиренс, у пациентов должны отсутствовать ингибиторы и не должно наблюдаться спонтанных активных кровотечений. Пациенты не должны получать инфузионно любой препарат фактора VIII, как минимум в течение 4

дней. Для того чтобы оценить индивидуальный ответ пациента, до первого введения нового препарата фактора VIII, необходимо проанализировать информацию о параметрах ФК предыдущего препарата фактора VIII (данные «исторического контроля» или последние данные о восстановлении активности и периоде полувыведения препарата). Образцы крови должны быть взяты непосредственно перед введением 25-50 МЕ/кг препарата фактора VIII (исходный уровень), через 10-15 минут (сроки относятся к интервалу после завершения инфузии), через 30 минут и через 1 час. Дополнительные сроки забора образцов включают 3, 6, 9, 24, 28 и 32 часа после инфузии; взятие образцов через 48 часов проводят при условии, если пациенту была введена доза не менее 50 МЕ/кг. В зависимости от вида препарата фактора VIII (например, препарат с удлиненным периодом полувыведения) время отбора образцов может быть скорректировано с целью адекватной оценки временного профиля восстановления активности. В исследовании должно быть использовано не менее 3 серий препарата. Показатель восстановления активности препарата определяют как пиковый уровень фактора, зарегистрированный в первый час после инфузии и выраженный как [МЕ/мл]/[МЕ/кг]. Согласно монографии Ph. Eur. для человеческого фактора свертывания крови VIII определение активности препаратов фактора VIII должны быть выполнены с помощью хромогенного метода. Предпочтительно использовать один и тот же метод для анализа препарата и образцов плазмы крови пациента (см. также подраздел 5.1.1 настоящих Методических рекомендаций).

Очень важно учитывать точный временной интервал после инфузии, в который фактически проводили отбор образцов, и использовать эти точные значения при анализе результатов.

В представляемый отчет включают результаты дополнительного анализа фармакокинетических данных с учетом массы тела пациентов (нормальный диапазон, избыточная или недостаточная масса тела).

Пациенты, принимающие участие в фармакокинетическом исследовании, должны продолжать лечение препаратом; через 3-6 месяцев применения препарата в тех же дозах, что и в первом исследовании, у них должны быть повторно определены те же фармакокинетические параметры. Следует также провести тестирование образцов на наличие ингибиторов (более подробную информацию см. в Приложении 3 к настоящим Методическим рекомендациям).

При проведении исследований необходимо учитывать, что препараты фактора VIII могут выпускаться с различной активностью, поэтому уровень концентрации фактора VIII в растворе после восстановления будет значительно различаться. В связи с этим следует исследовать ФК препарата с самой низкой и самой высокой концентрацией, если иное не обосновано.

Эффективность, включая хирургическое вмешательство

Клиническую эффективность препаратов фактора VIII следует оценивать не менее чем у 50 РЛП, страдающих тяжелой гемофилией А, которые являются иммунокомпетентными (критерии включения пациентов в исследование см. пункт «выбор пациентов»). В течение периода наблюдения необходимо оценить клинический ответ пациентов на воздействие не менее 50 введений препарата. Врач оценивает ответ, определяемый как «отсутствует», «умеренный», «хороший» или «отличный», у тех пациентов, которые получали препарат, находясь на лечении в стационаре по поводу купирования обильных кровотечений. Кроме того, врач должен определить ответ, как минимум у 5 пациентов, перенесших не менее 10 хирургических вмешательств (включая обширные операции), оценивая эффективность гемостаза, потерю крови и потребность в переливаниях крови. Для оценки клинической эффективности препарата фактора VIII в отношении долгосрочной профилактики, пациентов следует лечить в течение 6 месяцев и регистрировать частоту и интервалы между кровоизлияниями, количество курсов лечения.

Клиническая эффективность оценивается путем расчета потребления фактора VIII, выраженного как количество инфузий и величины МЕ/кг в месяц и в год, а также МЕ/кг на один случай применения препарата (профилактика спонтанных кровотечений; применение по требованию, т.е. введение препарата для купирования уже развившегося кровотечения или при хирургическом вмешательстве).

Непрерывная инфузия

Если требуется непрерывная инфузионная терапия, исследование должно проводиться, по крайней мере, у 12 пациентов с тяжелой формой гемофилии А (фактор VIII <1%), которым в плановом порядке проводятся обширные хирургические операции.

Перед операцией каждому пациенту необходимо провести фармакокинетические исследования, для того чтобы определить, в частности, значение клиренса. По величине клиренса может быть рассчитана начальная скорость инфузии препарата путем использования следующей формулы:

| | | |
|--------------------------------|---|---|
| Значение клиренса | X | скорость инфузии (МЕ/кг/час) |
| желаемое равновесное состояние | = | (при необходимости плюс соответствующая граница безопасности) |

После первых 24 часов непрерывной инфузии следует ежедневно повторно рассчитывать клиренс, используя уравнение равновесного состояния, измеренное содержание и известную скорость инфузии.

В представляемый отчет о клиническом исследовании должны быть включены материалы, отражающие результаты оценки эффективности и безопасности препарата во время операции и в течение, как минимум 6 дней после операции. Кроме того, должны быть приведены сведения о параметрах ФК с описанием используемого метода анализа, информация о суточной дозе фактора VIII 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.

В раздел регистрационного досье по качеству должны быть включены фармацевтические данные по восстановлению и стабильности препарата.

Оценка иммуногенности

Определение титра ингибиторов фактора VIII проводится в соответствии с графиком, приведенным в Приложении 3 к настоящим Методическим рекомендациям. В процессе исследования взятие образцов для определения ингибиторов рекомендуется проводить не ранее, чем через 3 дня после предыдущего введения препарата (если это возможно). Для исключения искажающего влияния на результаты определения ингибиторов остаточного содержания в исследуемых образцах плазмы препарата фактора VIII, следует учитывать специфические свойства препарата, например, удлиненный период полувыведения. В клинический отчет должна быть включена полная информация обо всех пациентах, у которых выявлены ингибиторы, включающая сведения об их клинической значимости, частоте выявления и количестве дней введения препарата. Для определения ингибиторов может быть использован метод Бетезда или модификация Неймегена метода Бетезда, титр ингибиторов указывают в единицах Бетезда (БЕ). Образцы плазмы крови пациентов, в которых выявлены ингибиторы или имеется подозрение на наличие ингибиторов, должны храниться до конца клинического исследования и его оценки уполномоченным органом, что обеспечивает возможность повторного определения ингибиторов в случае необходимости. Дополнительная информация по данному вопросу представлена в разделе 4.3 настоящих Методических рекомендаций.

Вирусная безопасность

Для всех препаратов, получаемых из плазмы, необходимо соблюдение рекомендаций в отношении обеспечения вирусной безопасности, изложенных в разделе 4.2 настоящих Методических рекомендаций.

Подтверждающие материалы должны быть представлены в Модуле 3 регистрационного досье.

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

Индукция иммунной толерантности

Вопросы, связанные с индукцией иммунной толерантности, не рассматриваются в данных Методических рекомендациях.

5.3 Клинические исследования детей в возрасте до 12 лет

Поскольку дети могут реагировать по-разному на введение препарата по сравнению со взрослыми пациентами, многоцентровое исследование должно включать не менее 50 детей, распределенных по двум возрастным группам. Минимум 25 пациентов должны быть РЛП (более 150 ДВ) в возрасте от 6 до 12 лет и, по крайней мере, 25 пациентов должны быть младше 6 лет, которые получили более 50 ДВ ранее применяемых препаратов фактора VIII. Клиническое исследование с участием детей младше 12 лет проводят только после того, как будет доказана безопасность 50 ДВ каждому из 20 пациентов, которые были включены в исследование как РЛП старше 12 лет.

Клинические исследования у детей проводятся поэтапно и начинаются с оценки ФК (восстановление активности, период полувыведения *in vivo*, AUC и клиренс) у 12 пациентов каждой возрастной когорты. Для того чтобы адекватно оценить индивидуальный ответ пациента, до введения нового исследуемого препарата фактора VIII, должна быть доступна информация о фармакокинетическом профиле ранее вводимого препарата фактора VIII («исторические данные» или результаты недавно проведенного исследования с учетом показателей восстановления и периода полувыведения). Для удобства пациентов время взятия образцов может быть сокращено,

временные точки для оценки ФК могут быть следующими: до инфузии препарата (исходный уровень), через 1 час, 10 часов, 24 часа и 48 часов после инфузии. В зависимости от свойств препарата фактора VIII (например, препарат с удлиненным периодом полувыведения) могут потребоваться дополнительные временные точки взятия образцов. В процессе проведения исследований возможны некоторые отклонения от данных рекомендаций, поэтому очень важно зафиксировать точное время фактического взятия образцов после введения препарата и учитывать его при анализе результатов исследования. Оптимальным является проведение анализов образцов крови в центральной лаборатории, что снижает вариабельность результатов исследований.

У всех детей, участвующих в исследовании, следует контролировать потребление фактора VIII (доза/кг для профилактики или терапии, т.е. по требованию, например для купирования кровотечения), а также выработку ингибиторов. Определение ингибиторов должно проводиться в соответствии с графиком, представленным в Приложении 3 к настоящим Методическим рекомендациям. При подозрении на возможность выработки ингибиторов исследования проводятся в соответствии с положениями, изложенными в разделе 4.3 настоящих Методических рекомендаций. В соответствии с рекомендациями для предрегистрационных клинических исследований РЛП в возрасте 12 лет и старше, исследование должно продолжаться до тех пор, пока пациенты не получают как минимум 50 ДВ исследуемого препарата. В клинический отчет 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 развитию ингибиторов. Титр ингибиторов указывают в БЕ, используя метод Бетезда в модификации Неймегена / Nijmegen. Образцы плазмы крови пациентов, у которых выявлены ингибиторы или имеется подозрение на их наличие, должны храниться для возможных дополнительных исследований.

В материалы досье, представляемые для регистрации препарата, должны быть включены результаты оценки ФК (показатели восстановления, периода полувыведения *in vivo*, AUC и клиренса), а также окончательные результаты оценки эффективности и безопасности у 50 детей (в возрасте от 0 до 12 лет), получивших 50 ДВ исследуемого препарата.

В пострегистрационные исследования могут быть включены РЛП (получившие более 150 ДВ), независимо от их возраста при условии сбалансированного возрастного распределения (приблизительно 60 из 200 пациентов 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 в возрасте до 12 лет.

5.4 Клинические исследования ранее нелеченных пациентов (РНП)

РНП являются пациенты, которые никогда не получали лечение препаратами свертывания крови (за исключением предыдущего применения компонентов крови).

РНП подвергаются наибольшему риску развития нейтрализующих антител против экзогенного фактора VIII. Одновременная разработка многих терапевтических препаратов для лечения гемофилии снижает доступность РНП для клинических исследований; это позволяет предположить, что информативные исследования, проведенные с участием значимого количестве РНП, не будут осуществимы своевременно. В связи с этим формальные исследования РНП не требуются; однако, каждый РНП должен тщательно контролироваться в отношении эффективности лечения и развития ингибиторов с помощью четко разработанного и хорошо управляемого реестра заболеваний (см. раздел 7).

5.5 Пострегистрационные исследования

Для сбора дополнительных клинических данных и обеспечения согласованности в долгосрочной перспективе между результатами клинических исследований, полученных до регистрации, и результатами при рутинном применении должны быть проведены пострегистрационные исследования препарата. Протокол клинических исследований должен быть представлен в рамках ПУР и включен в материалы регистрационного досье (см. Правила надлежащей практики фармаконадзора Союза). Результаты исследований, проведенные до регистрации, должны быть учтены при разработке программы пострегистрационного исследования. Помимо таких аспектов, как общая безопасность препарата и клиническая эффективность, особое внимание необходимо уделить вопросам иммуногенности, особенно таким как, формирование ингибиторов и данным, свидетельствующим об их формировании. Следует учитывать общие принципы оценки иммуногенности и ингибиторов, изложенные в разделе 4.3 настоящих Методических рекомендаций.

Предпочтительным является включение в исследование добровольцев тех стран, где предполагается применять препарат. Условием для включения пациентов в исследование является наличие документальных данных (дневника, журнала и т.д.), содержащих информацию за последние 50 дней приема препарата или за 2 предыдущих года, или такие данные должны быть доступны по запросу. Это позволяет охарактеризовать способ лечения конкретного пациента (например, профилактика, применение препарата по требованию для купирования кровоизлияний или при недавнем хирургическом вмешательстве). Пациенты с тяжелой гемофилией после успешной индукции иммунологической толерантности (ИИТ) могут быть включены в исследование с целью получения важной информации по этой группе пациентов. Доля таких пациентов с ИИТ не должна превышать 25 % всей когорты.

Число пациентов, которое, как правило, необходимо для включения в пострегистрационное исследование препарата фактора VIII для оценки его

иммуногенного потенциала (помимо общей эффективности и безопасности), составляет 200.

В случае препаратов фактора VIII, полученных из плазмы (например, изготовленных по известной технологии, только для национального одобрения), в исследование может быть включено меньшее количество пациентов, однако это требует представления соответствующего обоснования. В исследование должны быть включены РЛП пациенты, получившие более 150 ДВ, пациенты могут быть набраны независимо от их возраста при условии их сбалансированного распределения по возрасту (например, 60 пациентов из 200 в возрасте младше 12 лет). В случае, если частота формирования ингибиторов составит 1,5 % или выше, существует, по крайней мере, 95 % вероятность выявления антител у одного или нескольких пациентов в когорте из 200 пациентов.

В целом, все пациенты из предрегистрационных клинических исследований могут быть включены в последующие пострегистрационные исследования.

Протокол пострегистрационного исследования должен быть включен в регистрационное досье в рамках ПУР и утвержден в ходе регистрации препарата. Отчет о выполнении исследований должен быть представлен уполномоченному органу через 2 года после регистрации препарата, что дает возможность оценить скорость набора, правильность выбора пациентов, ход выполнения, результативность и соблюдение сроков проведения исследования. Пострегистрационное исследование должно быть завершено в течение 4-х лет.

Подробные требования, предъявляемые к дизайну исследования, приведены в Приложении 3 к настоящим Методическим рекомендациям.

6 Изменение производственного процесса

Изменения, внесенные в процесс производства, могут привести к значительным изменениям свойств препарата, таким как изменение

структуры и активности фактора свертывания. Необходимо изучить влияние внесенных изменений в процесс производства (например, изменения стадий инактивации вирусов или способов очистки) на биологические характеристики и активность препарата. Если нельзя исключить значительного влияния внесенных изменений на активность фактора свертывания крови, должны быть представлены данные по оценке ФК, эффективности и безопасности препарата. Эти данные должны быть получены путем проведения исследований по сопоставимости препаратов, полученных до и после внесения изменений в процесс производства (см. Главы 9.1 и 9.2 Правил исследования биологических лекарственных средств Союза).

6.1 Общие аспекты клинических исследований

При внесении изменений в процесс производства препарата владелец/держатель регистрационного удостоверения должен продемонстрировать, что препараты, полученные до и после внесения изменений, сопоставимы в отношении качества, безопасности и эффективности (см. Главы 9.1 и 9.2 Правил исследования биологических лекарственных средств Союза). Исследования по доказательству сопоставимости осуществляют поэтапно, начиная с исследований по оценке качества, которые при необходимости должны быть подтверждены результатами доклинических или и клинических исследований.

Объем клинических данных, которые должны быть предоставлены, определяется в каждом конкретном случае в зависимости от потенциального влияния на свойства препарата изменений, внесенных в процесс производства. Объем может варьировать от сравнительных фармакокинетических исследований препаратов, полученных до и после внесения изменений, до полного объема клинических исследований, требуемых для нового препарата (см. раздел 5 настоящих Методических рекомендаций).

Особого внимания требует вопрос о сохранении профиля иммуногенности препарата, полученного после внесения изменения, по сравнению с препаратом, изготовленным до внесения изменения. В зависимости от ожидаемого риска могут потребоваться клинические исследования с перекрестным дизайном для демонстрации сходства препаратов, полученных до и после внесения изменения.

Таким образом, на основе результатов исследования сопоставимости препаратов, полученных до и после внесения изменения в процесс производства, должна быть сделана оценка о потенциальном воздействии внесенных изменений на эффективность и безопасность данного препарата, что служит обоснованием разработки программы клинических исследований препарата.

6.2 Эффективность

При изменении процесса производства должны быть представлены доказательства, подтверждающие, что внесенные изменения не повлияли на ФК препарата. Рекомендации по данному вопросу приведены в соответствующих документах (Глава 9.2 Правила исследования биологических лекарственных средств Союза; Руководство по клиническому изучению фармакокинетики терапевтических белков и Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов Союза).

Сравнительное фармакокинетическое исследование препаратов, полученных до и после внесения изменений в процесс производства, должно проводиться с участием, по меньшей мере 12 РЛП, страдающих гемофилией А (фактор VIII <1 %). При проведении исследования необходимо регистрировать такие показатели, как восстановление активности, период полувыведения *in vivo*, AUC и клиренс. У пациентов должны отсутствовать ингибиторы и не должно быть спонтанных кровотечений. В исследование могут быть включены пациенты в возрасте от 12 лет и старше, которым не вводили ни один из препаратов фактора VIII, как минимум, в течение 4-х

дней. Отбор образцов крови следует осуществлять непосредственно перед инъекцией дозы 25-50 МЕ/кг препарата фактора VIII (исходный уровень), через 10-15 минут (указанные точки отбора образцов обозначают временной интервал после завершения инфузии), через 30 минут и 1 час. Дополнительными точками отбора образцов являются 3, 6, 9, 24 и 32 часа после инфузии. Отбор образцов через 48 часов является дополнительным, при условии, что пациент получил дозу не менее 50 МЕ/кг. В зависимости от свойств препарата фактора VIII (например, с удлинённым периодом полувыведения) могут потребоваться дополнительные точки отбора образцов. В клиническом исследовании следует использовать как минимум 3 разные серии препарата, полученные после внесения изменений в процесс производства. Восстановление активности фактора определяется как пиковый уровень, зарегистрированный в первый час после инфузии, и выражается как $[ME/мл] / [ME/кг]$.

Очень важно регистрировать точное время после инфузии, в которое фактически проводился отбор образцов, и использовать эти точные значения при анализе результатов конкретных образцов.

Пациенты, принимающие участие в фармакокинетическом исследовании, должны продолжать лечение препаратом, полученным после внесения изменений, в течение 6 месяцев. Через 3-6 месяцев лечения препаратом в той же дозе, что и в первом исследовании, у пациентов должны быть повторно определены те же фармакокинетические параметры.

Если кому-либо из пациентов, участвующих в клинических исследованиях, потребуется хирургическое вмешательство, ответ на лечение препаратом будет оцениваться врачом, включая эффективность гемостаза, кровопотерю, потребность в переливании крови.

7 План управления рисками

В данном разделе настоящих Методических рекомендаций представлены конкретные рекомендации по вопросам, которые должны быть рассмотрены в ПУР на препараты фактора VIII.

Запрашиваемая информация в основном базируется на пробелах, выявленных в процессе анализа имеющихся сведений по группе рекомбинантных препаратов фактора VIII. ПУР для конкретного препарата должен быть составлен с учетом результатов исследования, полученных в процессе предрегистрационных исследований, и с учетом общих рекомендаций по формированию ПУР.

В этом разделе указаны аспекты, которые должны быть отражены в ПУР, но они не должны рассматриваться, как исчерпывающие. Далее приведен перечень ключевых моментов, которые должны быть отражены в соответствующих разделах ПУР, касающиеся информации о новых препаратах фактора VIII, а также препаратах фактора VIII, в процесс производства которых внесены значительные изменения. ПУР разрабатывается в соответствии с положениями Правил надлежащей практики фармаконадзора Союза.

Протокол пострегистрационного исследования необходимо включить в соответствующее приложение к ПУР.

Формирование ингибиторов

Наиболее серьезным осложнением заместительной терапии препаратами фактором VIII является образование ингибиторов фактора VIII.

Тщательно проведенный анализ зарегистрированных *de novo* ингибиторов и ингибиторов транзиторных (определяемых периодически), должен быть представлен в виде сводного отчета, приведенного в Приложении VII к ПУР, включая:

* Источник сообщения об ингибиторах (например, отчеты клинических исследований, пострегистрационный мониторинг, спонтанные сообщения).

* Низкий или высокий титр, периодически выявляемый ингибитор (каждый положительный лабораторный тест должен быть подтвержден путем повторно протестирован в центральной лаборатории с использованием второго отдельно взятого образца от того же пациента, прежде чем диагноз о наличии ингибитора может быть сделан. Образцы следует сохранить для возможного последующего испытания).

* Ингибиторы 1 или 2 типа.

* Классификация риска образования ингибиторов фактора VIII:

- Тяжесть гемофилии;
- Терапевтический статус (например, РНП или РЛП);
- Кумулятивное воздействие препаратов фактора VIII (общее количество дней введения (ДВ) и ЕД на препарат);
- Тип мутации гена;
- Возраст пациента при начале терапии;
- Интенсивность терапии.

* Частота формирования ингибиторов должна быть выражена в виде точной величины с указанием 95 % доверительного интервала (ДИ).

* Особые группы пациентов:

- Пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство, у которых впоследствии сформировались ингибиторы
- Любой конкретный риск (например, формирование ингибиторов, отсутствие клинического эффекта), связанный с заменой одного препарата на другой препарат фактора VIII, должен быть проанализирован отдельно. Это особенно актуально для препаратов в случае внесения значительных изменений в процесс их производства. Переключение приема препарата, произведенного до внесения изменений, на препарат, изготовленный после внесения изменений, требует тщательного изучения.

Отсутствие лечебного эффекта

Отсутствие клинического эффекта от лечения лекарственным препаратом и развитие кровотечения могут указывать на формирование

ингибиторов. Важное значение имеет учет развития ожидаемых нежелательных реакций. В сообщениях должны быть отражены результаты тщательного наблюдения за пациентами, включая оценку ингибиторов (например, такие показатели как потребление, восстановление, период полувыведения, результат тестирования на ингибиторы).

Реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции

При применении препаратов фактора VIII возможно развитие реакций гиперчувствительности / анафилактических реакций, в том числе, реакций на белки клеток-хозяина, вспомогательные вещества или реагенты, используемые в процессе производства. Указанные реакции следует классифицировать в соответствии с местными и системными реакциями гиперчувствительности. Пациентов, у которых развилась анафилактическая реакция, следует тщательно обследовать и контролировать на выработку ингибиторов. Должна быть заполнена соответствующая анкета или другая форма отчетности, в которой приведены сведения о статусе терапии (например, РНП или РЛП). Должны быть представлены данные о характеристике класса иммуноглобулинов к фактору VIII (с указанием использованных методов), например, класс IgE или IgG.

Определение уровня содержания фактора VIII в плазме в значительной степени зависит от метода, используемого при клиническом мониторинге

В тех случаях, когда наблюдается расхождение результатов анализа, что зависит от методики, используемой при клиническом мониторинге (см. подраздел 5.1.1 настоящих Методических рекомендаций), данная информация должна быть включена в раздел, отражающий сведения о препарате. Однако в этом случае возможны и другие подходы, включая обучающие материалы для подготовки персонала клинических лабораторий. В ПУР должны быть приведены сведения, обеспечивающие устранение риска несоответствия результатов мониторинга при определении уровня фактора в плазме, и информация о мерах, направленных на предотвращение такого несоответствия.

Реестры

Для того, чтобы дополнить информацию, полученную при клинических исследованиях РЛП, необходимых для регистрации препарата, каждому пациенту, страдающему гемофилией, как РНП, так и РЛП следует рекомендовать зарегистрироваться в реестре по конкретному заболеванию. Для новых препаратов, разработанных с учетом их длительного действия, крайне важно выявлять и разрабатывать подходы для смягчения новых проблем, связанных с безопасностью, которые могут возникнуть после выхода препарата на рынок. Поскольку на национальном и международном уровнях существует целый ряд реестров гемофилии, предлагается дальнейший набор основных параметров, что имеет важное значение для возможного их объединения на основе анализа данных.

Набор основных данных:

Административная информация

* Реестр

* Центр

Демографические данные

* Идентификатор пациента

* Дата рождения

* Пол

Анамнестическая информация

* Тип гемофилии

* Тяжесть гемофилии (% активного фактора)

* Дата постановки диагноза гемофилии

* Семейная история гемофилии/ингибитора (да / нет)

* Факторы риска (например, мутация гена фактора VIII)

Информация о лечении гемофилии (каждое лечение)

* Дата (сроки) лечения

* Вес

* Препарат

* Режим терапии / показания для лечения (например, по требованию / профилактика)

* Доза

* Причина лечения (например, хирургическое вмешательство, травма, боль)

* Кровотечение (да/нет), если да:

- причина

- локализация

- тяжесть / выраженность / серьезность

- последующее лечение

Данные об ингибиторах (каждое определение)

* Дата определения

* Количество дней введения препарата

* Титр (БЕ / мл)

* Указание метода (например, Неймеген, Бетеза, ELISA)

Соответствующая информация о сопутствующих реакциях (например, инфекции, аллергические реакции)

* Дата развития реакции

* Описание реакции

* Сроки разрешения / проявления реакции.

В зависимости от типа препаратов фактора VIII может потребоваться больше данных, например, для пегилированных препаратов требуется долгосрочная оценка функциональной активности почек и печени (например, важным является определение креатина). Вышеперечисленный базовый набор данных должен использоваться, в первую очередь, для сбора данных по РНП, но также применим и для РЛП.

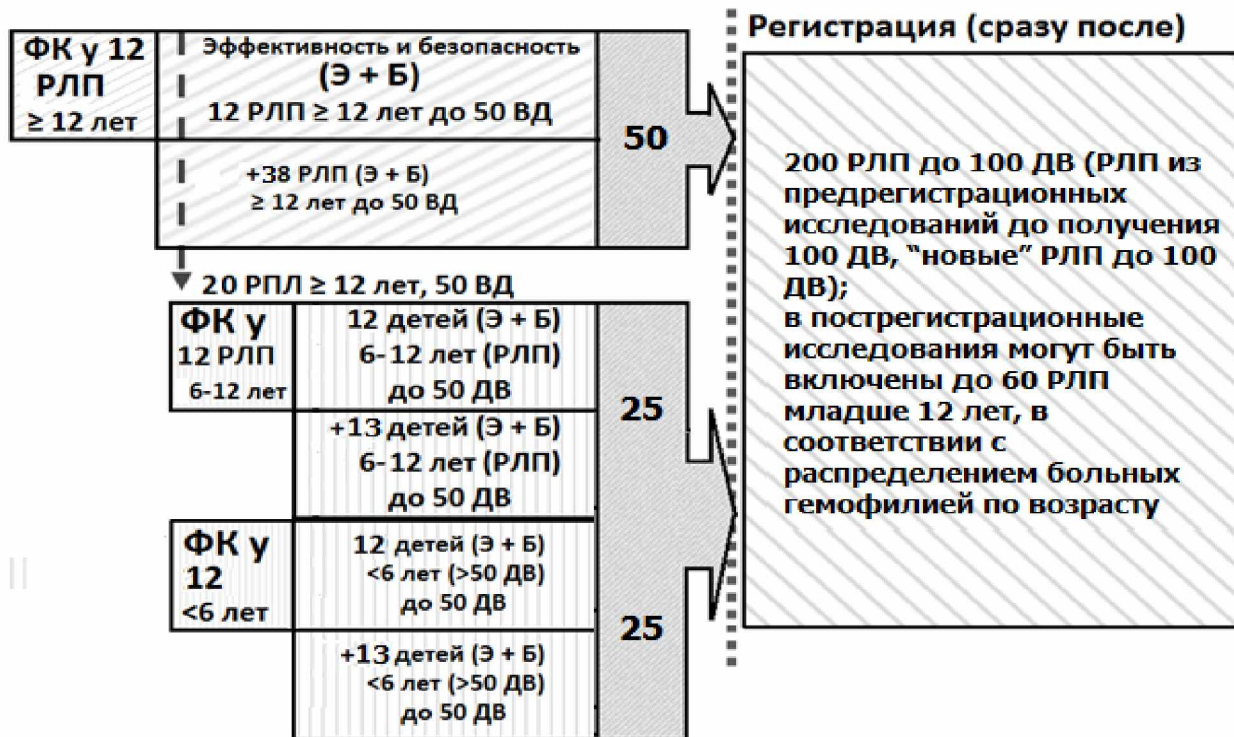
Для изучения других важных аспектов лечения гемофилии (например, зависимость от демографических данных, оптимизация лечения) могут быть рассмотрены дополнительные параметры.

Приложение 1

Дизайн клинических исследований

Предрегистрационные исследования

Пострегистрационные исследования



Приложение 2

Клинические исследования препаратов фактора VIII: новые препараты

| Участники исследования | Изучение | Параметры |
|--|---------------------------|--|
| РЛП в возрасте 12 лет и старше – предрегистрационные исследования | | |
| 12 пациентов с гемофилией А (РЛП в возрасте 12 лет и старше, фактор VIII <1%) без ингибиторов и без спонтанных кровотечений | Фармакокинетика * | Прирост показателя восстановления, период полувыведения, АУС, клиренс. Пациенты должны пройти повторное тестирование через 3-6 месяцев (включая анализ на ингибиторы фактора VIII) |
| | Безопасность | Артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура, частота дыхания и нежелательные реакции |
| 5 пациентов с гемофилией А (РЛП в возрасте 12 лет и старше, фактор VIII <1%), перенесших, по меньшей мере, 10 хирургических вмешательств | Клиническая эффективность | Эффективность гемостаза, кровопотеря и потребность в переливании. Потребление фактора VIII |
| | Безопасность | Нежелательные реакции |
| Эффективность и безопасность у 50 РЛП (в возрасте 12 лет и старше, фактор VIII <1% и CD4 более 200 клеток/мкл) | Клиническая эффективность | Потребление фактора VIII, оценка врачом ответа при лечении обильных кровотечений |
| | Иммуногенность | Титр ингибиторов в единицах Бетезда при использовании метода Бетезда (Bethesda) в модификации Неймегена (Nijmegen) - непосредственно перед первым введением |

| Участники исследования | Изучение | Параметры |
|--|--|---|
| | | препарата, ДВ10-15, ДВ 50-75 и в случае каких-либо подозрений на образование ингибиторов продолжить, как минимум, до 50 дней введения |
| | Безопасность | Нежелательные реакции |
| <p>Дети младше 12 лет - предрегистрационные исследования (исследования начинают после получения и анализа результатов исследования 20 РЛП (в возрасте 12 лет и старше), получивших 50 ДВ)</p> | | |
| <p>12 пациентов с гемофилией А (РЛП от 6 до 12 лет, фактор VIII <1%) без ингибиторов и без спонтанных кровотечений</p> <p>12 пациентов с гемофилией А (более 50 ДВ, младше 6 лет, фактор VIII <1%) без ингибиторов и без спонтанных кровотечений</p> | <p>Фармакокинетика</p> <p>Безопасность</p> | <p>Прирост показателя восстановления, период полувыведения, АUC, клиренс</p> <p>Артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура, частота дыхания и нежелательные реакции</p> |
| <p>Многоцентровое исследование с участием 50 детей с гемофилией А, разделенных на 2 возрастные подгруппы, включающие 25 РЛП (от 6 до 12 лет) и 25 детей (младше 6 лет, получивших более 50 ДВ)</p> | <p>Клиническая эффективность</p> <p>Иммуногенность</p> | <p>Потребление фактора VIII, оценка врачом ответа при лечении обильных кровотечений</p> <p>Тестирование на наличие ингибиторов непосредственно перед первым введением препарата, ДВ 10-15, ДВ 50-75 и в случае каких-либо подозрений на образование ингибиторов продолжить, как минимум, до 50 дней</p> |

| Участники исследования | Изучение | Параметры |
|--|--|--|
| | | введения |
| | Безопасность | Нежелательные реакции |
| Пострегистрационные исследования | | |
| <p>200 РЛП получают в общей сложности 100 ДВ (РЛП из пред-регистрационного исследования могут продолжать участвовать в исследовании до получения 100 ДВ, «новые» РЛП должны получить до 100 ДВ); в пострегистрационные исследования могут быть включены до 60 РЛП младше 12 лет в соответствии с распределением пациентов с гемофилией по возрасту</p> | <p>Клиническая эффективность Иммуногенность Безопасность</p> | <p>Необходимо предоставить Протокол в соответствии с указаниями, приведенными в Приложении 3</p> |

* Для оценки индивидуального ответа пациента, до первого введения нового препарата фактора VIII должна быть доступна информация по ФК, например, данные оценки фармакокинетических параметров у пациента при предыдущем применении препарата фактора VIII (по крайней мере, данные по восстановлению активности и периоду полувыведения – исторические или недавно полученные).

Приложение 3

Пострегистрационные исследования

Критерии включения пациентов в исследование

- Диагноз: гемофилия А
- Степень тяжести: <1% фактор VIII: С **
- Количество дней введения перед включением: более 150 ДВ
- РЛП каждой возрастной группы могут быть включены в исследование

при условии, что исследования у детей (ФК, эффективность и безопасность) завершены, отчет представлен и оценен уполномоченным(и) органом(ами).

Таким образом, 60 РЛП младше 12 лет могут быть включены в исследование

- Иммунокомпетентные субъекты (т.е. без проявлений иммунодефицита) с содержанием CD4-лимфоцитов более 200 клеток/мкл, ВИЧ-отрицательные или имеющие вирусную нагрузку менее 200 частиц/мкл около 400000 копий/мл.

Документально подтвержденная характеристика пациента

- Дефект гена
- Семейный анамнез гемофилии
- Вся информация об ингибиторах
- Вирусный статус пациентов должен быть документирован. Пациенты должны быть ВИЧ-отрицательными или иметь вирусную нагрузку менее 200 частиц/мкл около 400000 копий/мл

• Сопутствующие заболевания или сопутствующая фармакотерапия, которые могут существенно повлиять на систему свертывания крови или иммунореактивность (любая информация, касающаяся данного вопроса, должна быть отражена в документах).

Включение пациентов в исследование

- Как минимум, 200 пациентов для пострегистрационного исследования

- Последующее наблюдение за каждым пациентом должно продолжаться до получения им не менее 100 ДВ

- Информация о ходе набора пациентов должна представляться на регулярной основе (определяется до утверждения процедуры)

- Отдельный отчет о выполнении исследования должен быть представлен уполномоченному органу спустя 2 года после регистрации препарата, для того чтобы можно было оценить скорость и правильность подбора пациентов, ход выполнения, результативность и соблюдение сроков проведения исследования

- Пострегистрационное исследование должно быть завершено в течение 4-х лет.

ССЫЛКА

** По крайней мере, у 100 пациентов, включенных в исследование, фактор VIII должен быть $<1\%$. В случае, если у пациентов зарегистрирован базовый уровень до 2% , необходимо представить отдельную статистическую оценку данных для пациентов с уровнем $<1\%$ и уровнем $<2\%$.

Порядок исследования

- Пациенты, включенные в исследование, не должны иметь клинических проявлений, указывающих на наличие ингибиторов, а показатель восстановления и тест на ингибиторы должны быть подтверждены в центральной лаборатории, свидетельствуя о том, что у пациента при включении в исследование ингибиторы отсутствуют. В случае, если тест на ингибиторы не отрицательный, должно быть проведено повторное подтверждающее тестирование второго отдельно взятого образца в центральной лаборатории.

- Схема испытаний (ДВ – дни введения препарата).

| | Ранее используемый препарат # | Испытуемый препарат ДВ 1 | Испытуемый препарат ДВ 10-15 | Испытуемый препарат ДВ 50-75 | Испытуемый препарат ДВ ~ 100 |
|----------------|-------------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Ингибиторы* | х | х† | х | х | х |
| Восстановление | х | х | х | х | х |
| | | | | | |

* - после периода отмывки (см. Пояснительную записку); рекомендуется хранить резервный образец крови

- новые пациенты = не включенные в регистрационные исследования

† - определение исходного уровня ингибиторов перед первым введением испытуемого препарата.

При подозрении на наличие ингибиторов у пациента, следует проводить их тестирование.

- По данным дневников пациентов оценивается общее количество дней введения препарата в год и средняя доза на кг массы пациента в год (потребление).

- Предполагаемый режим лечения для каждого пациента при его включении в исследование и обоснование каждой ДВ должны быть документированы.

- В случае кровотечения должны быть документированы сведения о нем, включающие заключение о тяжести и результатах лечения врачом-клиницистом и пациентом (потребление).

- В случае хирургической операции должны быть собраны другие данные (протокол операции) (например, вид операции (плановая или экстренная); сведения об осложнениях; способ введения препарата; потребление).

- Мониторинг всех нежелательных реакций.

Пояснительная записка

Определение ингибиторов должно проводиться, когда уровень фактора VIII в плазме достигает своего пика перед замещением (необходимо предоставить документальное подтверждение результатов исследования последней инфузии).

Для учета ингибиторов необходимо использовать анкеты (опросники) или другие формы отчетов. В случае лечения пациентов по требованию (например, при необходимости купирования кровотечения) ингибитор может остаться не выявленным, если пациенты не получали лечение в течение более 2-х недель. После прекращения терапии уровень содержания ингибитора может постепенно снижаться в соответствии с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) иммуноглобулинов. В случае положительного результата теста на ингибиторы, необходимо также исследовать фармакокинетические параметры для подтверждения ингибиторной активности.

Сопутствующая фармакотерапия.

В настоящее время все пациенты могут принимать участие в исследованиях (при условии, что они являются иммунокомпетентными – количество CD4-лимфоцитов более 200 клеток/мкл, ВИЧ-отрицательные или имеют вирусную нагрузку менее 200 частиц/мкл около 400000 копий/мл). Пациенты с ВИЧ-инфекцией получают интенсивную сопутствующую фармакотерапию, влияние которой не известно, может ли, например, высокоактивная антиретровирусная терапия повлиять на формирование ингибиторов или эффективность лечения. Аналогичные проблемы можно ожидать у пациентов с гепатитом С, некоторые из них получают терапевтические препараты, у других – отмечается более низкий уровень тромбоцитов, снижение функции печени и изменение системы коагуляции. Указанные пациенты могут быть включены в исследования для получения дополнительных данных об эффективности препаратов для этой группы

пациентов; при этом необходимо собрать как можно больше информации по пациентам с наличием сопутствующей патологии.