

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

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

Методические рекомендации рассмотрены, одобрены и рекомендованы к утверждению на заседании секции № 3 Ученого совета ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (протокол № 4 от 28 июня 2021 г.)

Методические рекомендации утверждены и введены в действие приказом ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 392 от 15.11.2021 г.

Москва 2021

## ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Настоящие методические рекомендации не являются нормативным правовым актом

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 IX, полученных на основе технологии рекомбинантных ДНК или из плазмы крови человека, предназначенных для лечения и профилактики кровотечений у пациентов с гемофилией В. Приведены рекомендации по правилам проведения клинических исследований препаратов фактора IX до регистрации и в пострегистрационном периоде. Отдельно рассматриваются вопросы, связанные с внесением значительных изменений в производственный процесс ранее зарегистрированных препаратов.

Отклонение от положений методических рекомендаций при условии соблюдения законодательства Российской Федерации не влечет за собой наступления административной или иной ответственности.

## СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Ответственный исполнитель:

Главный эксперт Управления экспертизы и контроля аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов, д-р мед. наук, проф.

01.06.2021 Ж.И. Авдеева

Исполнители:

Директор Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, проф.

01.06.2021 В.П. Бондарев

Начальник Управления экспертизы и контроля аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов, д-р мед. наук, проф.

01.06.2021 В.Д. Мосягин

Начальник Управления экспертизы противовирусных МИБП, д-р мед. наук

01.06.2021 А.А. Солдатов

## СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	700
ТЕРМИНЫ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	701
ВВЕДЕНИЕ.....	702
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	705
1 Область применения.....	705
2 Правовая основа.....	705
3 Оценка эффективности: общие положения.....	705
4 Оценка безопасности: общие положения.....	706
4.1 Нежелательные реакции.....	706
4.2 Безопасность в отношении вирусов и других трансмиссивных агентов.....	707
4.3 Иммуногенность.....	709
4.4 Тромбогенность.....	710
5 Представление документов на регистрацию препаратов, заявляемых как «новые препараты».....	710
5.1 Общие положения, касающиеся клинических исследований.....	710
5.1.1 Определение активности препарата.....	713
5.2 Оценка эффективности при исследовании ранее леченных пациентов в возрасте 12 лет и старше.....	714
5.3 Клинические исследования, ранее леченных детей в возрасте 12 лет и старше.....	717
5.4 Клинические исследования детей младше 12 лет.....	719
5.5 Клинические исследования ранее нелеченых пациентов.....	721
5.6 Пострегистрационные исследования.....	722
6 Изменение процесса производств.....	724
6.1 Общие аспекты клинических исследований.....	724
6.2 Эффективность.....	725
7 План управления рисками.....	727

Приложение 1.....	731
Приложение 2.....	732
Приложение 3.....	735

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

БЕ	-	Бетесда 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
ЕМА	-	Европейское медицинское агентство
IgE	-	иммуноглобулин класса E
IgG	-	иммуноглобулин класса G
ISTH	-	Рабочая группа Международной ассоциации по тромбозу
GCP	-	Надлежащая клиническая практика

## ВВЕДЕНИЕ

Целью данных Методических рекомендаций, которые предназначены для заявителей и регуляторного(ых) органа(ов), является формирование гармонизированных требований к материалам по результатам клинических исследований, представляемым для регистрации препаратов фактора IX, рекомбинантных или полученных из плазмы крови.

Сравнение фармакокинетических параметров рекомбинантного фактора IX и фактора IX, получаемого из плазмы крови человека, показало, что периоды полувыведения почти идентичны, тогда как уровни восстановления активности *in vivo* статистически различались. Низкое восстановление рекомбинантного фактора IX по сравнению с плазменным фактором IX может быть связано с различием в сульфатировании и отсутствием фосфорилирования рекомбинантного фактора IX.

В материалы досье, представляемые для регистрации препарата фактора IX, должны быть включены данные клинических исследований по оценке эффективности и безопасности в отношении иммуногенности и других нежелательных реакций, проведенных с участием пациентов всех возрастных групп. В зависимости от типа препарата фактора IX (см. раздел 5.6 настоящих Методических рекомендаций) необходимо провести исследования на ранее нелеченых пациентах (РНП), чтобы изучить эффективность и безопасность у данной особой популяции пациентов. Кроме того, в случае препаратов фактора IX, необходимо изучить тромбогенный потенциал препарата.

Приведенные в настоящем документе рекомендации по проведению клинических исследований, требуемых для регистрации препаратов фактора свертывания крови IX, рекомбинантных и получаемых из плазмы крови человека, относятся:

- к препаратам, которые представляются для регистрации в качестве «новых препаратов»;



- к ранее зарегистрированным препаратам, в производственный процесс которых внесены значительные изменения (например, дополнительные стадии инактивации и (или) элиминации вирусов или новые способы очистки).

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

Общие принципы оценки эффективности и безопасности при проведении клинических исследований отражены в разделах 3 и 4 настоящих Методических рекомендаций. Информация об особенностях клинической разработки «новых препаратов» и ранее зарегистрированных препаратов, в производственный процесс которых внесены значительные изменения, включена в последующие разделы настоящего документа.

Для препаратов, имеющих определенные особенности, например, длительный период полувыведения, может потребоваться модификация дизайна клинического исследования, который в данном случае рекомендуется согласовать с регуляторным органом.

При проведении клинических исследований следует учитывать, что фармакокинетика препаратов фактора IX, рекомбинантного и полученного из плазмы крови, отличается. Результаты сравнительных исследований фармакокинетических параметров показали, что периоды полувыведения фактора IX, рекомбинантного и полученного из плазмы крови, практически идентичны, тогда как показатели восстановления активности фактора IX *in vivo* после инфузии препаратов статистически значительно различаются. Объяснением наблюдающегося более низкого уровня восстановления активности рекомбинантного фактора IX *in vivo* по сравнению с фактором IX, полученным из плазмы, может служить отсутствие фосфорилирования остатка Ser158 и низкий уровень сульфатирования Tyr155 в рекомбинантном факторе IX.

В подразделе 5.5 данного документа приведены рекомендации по проведению клинических исследований, с участием РНП, с целью оценки эффективности и безопасности препаратов фактора IX при лечении указанной конкретной популяции пациентов. Условия проведения данных исследований находятся в зависимости от типа исследуемого препарата фактора IX.

Более детально требования к клиническим исследованиям препаратов фактора свертывания крови IX представлены в Приложениях 1 - 3 настоящих Методических рекомендаций.

## **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

### **1 Область применения**

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

### **2 Правовая основа**

Настоящие Методические рекомендации должны рассматриваться 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.

### **3 Оценка эффективности: общие положения**

Эффективность препаратов на основе человеческих плазменных или рекомбинантных коагуляционных факторов, используемых для лечения пациентов с гемофилией В, необходимо продемонстрировать в клинических исследованиях, которые должны быть проведены до его регистрации. Обязательным условием является проведение последующих пострегистрационных исследований для сбора дополнительных клинических данных и обеспечения согласованности в долгосрочной перспективе результатов предрегистрационных клинических исследований и рутинного применения.

При клинической оценке препаратов плазменных или рекомбинантных коагулирующих факторов, применяемых для лечения пациентов с гемофилией В, как правило, изначально исследуют фармакокинетику основного действующего фактора. Наиболее важными суррогатными

конечными точками для оценки фармакокинетических параметров нового препарата фактора IX являются следующие: показатель прироста восстановления активности фактора, период полувыведения, площадь под кривой (AUC) и клиренс.

В целом оценка эффективности лечения препаратом фактора IX складывается из оценки профилактической эффективности – при регулярном использовании препарата для профилактики спонтанных кровотечений, а также терапевтической эффективности - при его использовании по требованию для купирования уже развившихся кровотечений. Оценка проводится, как самим пациентом, так и лечащим врачом за период, как минимум, 50-ти дневного введения препарата (50 ДВ).

#### **4 Оценка безопасности: общие положения**

Вопросы безопасности препаратов фактора IX включают оценку вирусной безопасности, иммуногенности и других нежелательных реакций. Использование при производстве рекомбинантных препаратов нечеловеческих клеточных линий повышает вероятность присутствия в них различных контаминантов. Кроме того, потенциальное присутствие гетерологичных белков повышает иммуногенный потенциал препаратов. Тромбогенность, т.е. риск развития тромбообразования также должна рассматриваться как потенциальная проблема безопасности.

##### **4.1 Нежелательные реакции**

Во время проведения клинических исследований у всех пациентов, получающих препарат фактора IX, 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 ожидаемости.

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

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. Все протоколы исследований должны включать опросник / регистрационную форму для сбора соответствующих данных по реакциям гиперчувствительности.

#### 4.2 Безопасность в отношении вирусов и других трансмиссивных агентов

##### Рекомбинантные препараты

Безопасность рекомбинантных препаратов в отношении вирусной контаминации обеспечивается 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 должны обеспечить вирусную безопасность препаратов, получаемых из плазмы крови человека, включая препараты фактора IX, путем отбора доноров, тестирования индивидуальных донаций и пулов плазмы крови на специфичные маркеры инфекций, а также путем включения в процесс производства эффективных стадий инактивации и (или) элиминации вирусов. Аналогичные принципы, относящиеся к обеспечению

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

Используемые в производстве вышеуказанные 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. В настоящее время безопасность препаратов в отношении безоболочечных вирусов не может быть адекватно оценена при проведении клинических исследований.

Заявитель должен представлять все имеющиеся данные о пациентах, прошедших лечение препаратом, принимая участие в клинических исследованиях.

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, получавших препарат, которая позволяет быстро реагировать на любые

сообщения о заражении пациента с последующим полным расследованием его причины.

### 4.3 Иммуногенность

Иммуногенность препаратов должна быть исследована до его регистрации и подтверждена результатами исследования в пострегистрационном периоде.

Заболевание гемофилией В наблюдается примерно в 4 раза реже, чем гемофилией А. Частота формирования ингибиторов у пациентов с гемофилией В после введения фактора IX ниже по сравнению с частотой выявления ингибиторов у пациентов с гемофилией А. Ингибиторы фактора IX выявляются приблизительно у 4 % пациентов с тяжелой формой гемофилии В. Установлено, что формирование ингибиторов обычно ассоциируется с полной делецией гена фактора IX. Оценка иммуногенности препаратов фактора IX, где это применимо, проводится на основе принципов, изложенных в руководстве по проведению клинических исследований препарата фактора свертывания крови VIII при лечении гемофилии А.

В отличие от гемофилии А, у пациентов с гемофилией В чаще развиваются анафилактические реакции на препараты фактора IX, ассоциированные с формированием ингибиторов. Образование антител, нейтрализующих фактор IX, снижает эффективность лечения, что требует постоянного увеличения количества вводимых доз фактора IX или введения очень больших доз препарата для индукции иммунологической толерантности. В литературе имеются сообщения о развитии анафилактических реакций, а также нефротического синдрома при терапии, проводимой с целью формирования иммунологической толерантности к препарату. Указанные проблемы касаются как препаратов, получаемых из плазмы, так и препаратов рекомбинантного фактора IX.

Пациенты, у которых наблюдали развитие анафилактических реакций или выявлены ингибиторы к фактору IX, должны быть обследованы

дополнительно с целью определения класса специфических иммуноглобулинов к фактору IX - класс E или G (IgE, IgG) путем использования соответствующих методов.

#### 4.4 Тромбогенность

Лечение препаратами фактора IX, полученными из плазмы, которые содержат факторы II, VII и X, ассоциируется с тромбозами. Препараты фактора IX, характеризующиеся более высокой степенью очистки, демонстрируют меньший риск развития тромбоэмболических осложнений. Клинические исследования новых препаратов фактора IX должны включать определение маркеров активации коагуляции (фрагментов протромбина 1 + 2, комплексов тромбин-антитромбин (ТАТ) и D-димеров) в образцах, взятых у пациентов до и после инфузии, в период отсутствия кровотечения, путем использования соответствующих тестов. Указанные исследования должны быть выполнены у пациентов, участвующих в фармакокинетическом исследовании. Клиническая оценка риска развития тромбозов должна проводиться безопасными, объективными способами, как минимум, у 5 пациентов, которым потребовалось не менее 10 хирургических вмешательств.

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

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

#### 5.1 Общие положения, касающиеся клинических исследований

Принимая во внимание, что гемофилия В относится к орфанным заболеваниям, результаты предрегистрационных исследований считаются недостаточными для оценки всех аспектов терапии препаратами фактора IX,



особенно это касается вопросов безопасности, связанной с иммуногенностью.

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 пострегистрационные исследования препарата.

В предрегистрационные клинические исследования, как правило, должно быть включено не менее 40 пациентов. Указанное количество пациентов является оптимальным по соотношению необходимых клинических данных, для оценки эффективности и безопасности препарата, и доступностью пациентов, страдающих редким заболеванием. Ожидается, что указанное число пациентов будет достаточным для получения достоверной информации об общих аспектах безопасности и демонстрации эффективности клинического применения препарата фактора IX с точки зрения его способности восстановить уровень фактора IX и достичь гемостаза, купировать развившиеся, а также предотвратить спонтанные кровотечения.

Таким образом, учитывая, что в предрегистрационных исследованиях может принимать участие ограниченное число пациентов, дополнительная информация, в основном касающаяся аспектов безопасности, должна быть получена при проведении пострегистрационных исследований.

Клиническая разработка препаратов фактора IX должна основываться на поэтапном подходе в выборе пациентов, участвующих в клинических исследованиях, 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 10 РЛП 12 лет и старше, получивших, по меньшей мере, 50 ДВ, может быть инициировано проведение клинического

исследования с участием детей в возрасте от 0 до 12 лет. Клинические исследования детей в возрасте от 0 до 12 лет должны начинаться с изучения ФК с последующим исследованием эффективности и безопасности, по меньшей мере, 50 ДВ, у каждого из 20 пациентов. Результаты оценки фармакокинетических параметров, профиля эффективности и безопасности должны быть получены в рамках предрегистрационных исследований препарата.

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

Клинические исследования с участием ранее нелеченых пациентов (РНП) должны проводиться при разработке всех новых препаратов на основе рекомбинантного фактора IX (препаратов на основе новых генетических конструкций или модификаций молекулы фактора IX, выполненных с целью изменения его свойств *in vivo* (например, параметров ФК)). Подобные исследования также проводятся для препаратов фактора IX, изготовленных с использованием новых способов получения рекомбинантного белка (например, новой линии клеток, имеющей ограниченный опыт применения).

Отсутствие данных в отношении РНП следует указывать в разделе 4.2. «Режим дозирования и способ введения» (см. требования к оформлению ОХЛП). Дозировка и способ применения не могут быть включены в инструкцию по применению до тех пор, пока не будут представлены результаты оценки эффективности и безопасности по 20 РНП, получившим, как минимум 50 ДВ.

В случае препаратов фактора IX, полученных из плазмы (например, с использованием новых способов производства), необходимость в проведении исследований с участием РНП рассматривается в каждом конкретном случае индивидуально. Заявитель должен получить одобрение на включение в исследование детской популяции пациентов или ее исключение.

Данные вопросы отражены в Приложениях 1 и 2 настоящих Методических рекомендаций.

### 5.1.1 Определение активности препарата

В связи с наличием нескольких методик, используемых для определения фактора IX, значения оцениваемых показателей активности препарата 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.

Рабочей группой Международной ассоциации по тромбозу и гемостазу (ISTH) были подготовлены «Рекомендации по указанию активности концентратов факторов VIII и IX». Указанный документ включает рекомендации по определению активности препарата в зависимости от используемого метода, калибровке стандартных образцов производителя, которые используются при проведении фармакокинетических исследований и при тестировании пост-инфузионных образцов. Объединенное совещание EMA / EDQM по этому вопросу проведено в 2013 г. (см. перечень ссылок).

При характеристике новых препаратов фактора IX следует учитывать информацию, приведенную в рекомендациях ISTH, в отношении выбора методик для определения активности в зависимости от анализируемого образца (концентрат и 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 немодифицированным препаратом путем сравнения уровней функциональной активности препаратов в тестах *in vitro* и *in vivo*. В Плане управления рисками 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

### Фармакокинетика

Фармакокинетические исследования должны проводиться, по крайней мере, с участием 12 РЛП (получивших более 150 ДВ), страдающих гемофилией В (фактор IX  $\leq 2\%$ ), которые являются иммунокомпетентными т.е. без проявлений иммунодефицита (у ВИЧ-инфицированных пациентов содержание CD4+ лимфоцитов должно составлять более 200 клеток/мкл). При исследовании должны оцениваться следующие показатели: возрастающий уровень восстановления активности фактора, период полувыведения *in vivo*, AUC и клиренс. У исследуемых пациентов не должно наблюдаться спонтанных кровотечений и должны отсутствовать ингибиторы. Пациенты не должны быть младше 12 лет и не должны получать инфузионно любой препарат фактора IX в течение, как минимум 4 дней. Для того чтобы оценить индивидуальный ответ пациента, до первого введения нового препарата фактора IX, необходимо проанализировать информацию о ФК предыдущего препарата фактора IX (данные «исторического контроля») или последние данные о восстановлении активности и периоде полувыведения препарата). Образцы крови следует брать непосредственно перед введением препарата фактора IX в дозе 50-75 МЕ/кг (исходный уровень), через 10-15 минут (время относится к интервалу после завершения инфузии), через 30 минут и 1 час. Дополнительные сроки забора образцов включают 3, 6, 9, 24, 48 и 50 часов после инфузии. Взятие образцов через 72 часа не является обязательным, если пациенту было введена доза не менее 75 МЕ/кг. В зависимости от вида препарата фактора IX (например, препарат с удлинённым периодом полувыведения) точки забора образцов могут быть

скорректированы с целью адекватной оценки временного профиля восстановления активности. В исследовании должно быть использовано не менее 3 серий препарата. Показатель восстановления активности препарата, зафиксированный в первый час после инфузии, определяется как пиковый и выражается как [МЕ/мл]/[МЕ/кг]. Поскольку известно несколько методов, в представляемых материалах по результатам клинических исследований должен быть описан метод, используемый для анализа. Предпочтительно использовать один и тот же метод для оценки содержания фактора IX в препарате и образцах плазмы крови пациента (см. также подраздел 5.1.1 настоящих Методических рекомендаций).

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

В представляемый отчет необходимо включить результаты дополнительного анализа фармакокинетических исследований 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. Кроме того, необходимо тестирование образцов на наличие ингибиторов (в Приложении 3 настоящих Методических рекомендаций см. дополнительную информацию).

При проведении исследований необходимо учитывать, что препараты фактора IX могут выпускаться в разной дозировке, поэтому после восстановления концентрация активного вещества в растворе будет значительно различаться. В связи с этим следует исследовать фармакокинетику препарата с самой низкой и самой высокой концентрацией, если иное не обосновано.

## Эффективность, включая хирургическое вмешательство

Оценка клинической эффективности препарата фактора IX должна проводиться, как минимум, у 20 РЛП в возрасте 12 лет и старше, получивших более 150 ДВ, страдающих гемофилией В (фактор IX  $\leq$  2%), которые являются иммунокомпетентными (у ВИЧ-инфицированных пациентов содержание CD4+ лимфоцитов должно составлять более 200 клеток/мкл). 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, у которых было, по меньшей мере, 10 хирургических вмешательств (включая обширные операции) с оценкой эффективности гемостаза, потери крови и потребностей в переливаниях крови. Для оценки клинической эффективности препарата фактора IX 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 IX, 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 10 пациентов с тяжелой формой гемофилии В (фактор IX  $\leq$  2%), которым в плановом порядке проводятся обширные хирургические операции.

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

$$\text{Значение клиренса } X \text{ желаемое равновесное состояние} \\ = \text{ скорость инфузии (МЕ/кг/час)} \\ \text{(при необходимости плюс соответствующая граница безопасности)}$$

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 IX 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.

### 5.3 Клинические исследования ранее леченных детей в возрасте 12 лет и старше

#### Выбор пациентов

В исследования включают РЛП, получивших, как минимум, 150 ДВ любого из препаратов фактора IX, которые могут рассматриваться, как пациенты с низким уровнем риска в отношении проявлений иммуногенности препарата.

Указанные РЛП должны быть в возрасте 12 лет и старше, с уровнем содержания фактора IX  $\leq 2\%$  и без признаков иммунодефицита (у ВИЧ-положительных пациентов содержание CD4-лимфоцитов должно составлять не менее 200 клеток/мкл). Вирусный статус пациентов должен быть охарактеризован и подтвержден документально. В исследование включают ВИЧ-отрицательных пациентов или пациентов с вирусной нагрузкой менее 200 частиц/мкл или менее 400000 копий/мл. В связи с более низкой частотой встречаемости гемофилии В по сравнению с гемофилией А в исследование должно быть включено, как минимум 20 пациентов, регулярно получающих лечение препаратом фактора IX (как минимум 50 ДВ), и что должно быть подтверждено документально. Эти данные должны быть включены в материалы, представляемого досье.

#### Оценка иммуногенности

Определение титра ингибиторов фактора IX проводится в соответствии с графиком, приведенным в Приложении 3 настоящих Методических рекомендаций. В процессе исследования взятие образцов для определения ингибиторов рекомендуется проводить не ранее, чем через 3 дня после введения препарата (если это возможно). Для исключения искажающего влияния на результаты определения ингибиторов остаточного содержания в исследуемых образцах плазмы препарата фактора IX, 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 о клинической значимости, частоте выявления и количестве дней введения препарата. Для определения ингибиторов может быть использован метод Bethesda или метода Bethesda в модификации Nijmegen (*метод Бетесда или метод Бетесда в модификации Неймегена*), титр ингибиторов указывают в единицах Bethesda / Бетесда (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 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, полученные до лечения, должны храниться при температуре минус 70 °С для того, чтобы при необходимости провести их повторное тестирование.

#### 5.4 Клинические исследования детей младше 12 лет

Учитывая отличия реакций на введения препарата у детей и взрослых, необходимо проведение многоцентрового клинического исследования с участием детей. Поскольку встречаемость заболевания гемофилией В более низкая по сравнению с гемофилией А, число включаемых в исследование детей должно составлять не менее 20, распределенных на 2 возрастные когорты. Как минимум, 10 пациентов должны быть в возрасте от 6 до 12 лет и, как минимум 10 детей младше 6 лет, которые ранее получали лечение препаратами фактора IX (более 50 ДВ). Клинические исследования, с участием детей младше 12 лет, проводятся только после того, как будет доказана безопасность применения препарата (50 ДВ) у 10 пациентов в возрасте от 12 лет и старше, которые были включены в исследование, как РЛП.

Клинические исследования у детей проводятся поэтапно и начинаются с оценки фармакокинетики (восстановление активности, период полувыведения *in vivo*, AUC и клиренс) у 10 пациентов каждой возрастной

когорты. Для того чтобы адекватно оценить индивидуальный ответ пациента, до введения нового исследуемого препарата фактора IX, должна быть доступна информация о фармакокинетическом профиле ранее вводимого препарата фактора IX («исторические данные» или результаты недавно проведенного исследования с учетом показателей восстановления и периода полувыведения). Для удобства пациентов количество взятия образцов может быть уменьшено, временные точки для оценки ФК могут быть следующими: непосредственно перед введением препарата (исходный уровень), через 1 час, 10 часов, 24 часа и 48 часов после введения препарата. В зависимости от свойств препарата фактора IX (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 IX (доза/кг для профилактики и терапии (по требованию, например для купирования кровотечения)), а также выработку ингибиторов. Определение ингибиторов должно проводиться в соответствии графиком, представленным в Приложении 3. 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 детей в возрасте 12 лет и старше, ранее получавших лечение, 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 дней введения препарата.

Для определения ингибиторов используется метод Bethesda или метод Bethesda в модификации Nijmegen (*метод Бетесда или метод Бетесда в модификация Неймегена*), титр ингибиторов указывается в БЕ. Образцы плазмы крови пациентов, у которых выявлены ингибиторы или имеется подозрение на наличие ингибиторов, должны храниться, чтобы в случае необходимости можно было провести дополнительные исследования.

В материалы досье, представляемые для регистрации препарата, должны быть включены результаты оценки фармакокинетики (показатели нарастающего восстановления, периода полувыведения *in vivo*, AUC и клиренса), а также окончательные результаты оценки эффективности и безопасности у 20 детей (в возрасте от 0 до 12 лет), получивших 50 ДВ исследуемого препарата.

В пострегистрационные исследования могут быть включены пациенты независимо от их возраста, ранее получавшие лечение (более 150 ДВ), при условии, что клиническое исследование с участием детей в возрасте младше 12 лет было завершено до регистрации препарата.

#### 5.5 Клинические исследования ранее нелеченых пациентов

Ранее нелеченными пациентами являются пациенты, которые никогда не получали лечение препаратами свертывания крови (за исключением предыдущего применения компонентов крови). Клинические исследования с участием РНП требуются в зависимости от типа изучаемого препарата фактора IX (например, новый препарат на основе модифицированного белка, характеризующийся удлинённым периодом полувыведения). В случае препаратов фактора IX, полученных из плазмы, при использовании новых способов производства необходимость проведения исследований с участием РНП определяется в индивидуальном порядке. Для новых препаратов, требующих исследования РНП, информацию об отсутствии данных о РНП

следует отразить в разделе 4.2 «Режим дозирования и способ применения (см. требования к оформлению ОХЛП). Дозировка и способ введения (при включении в инструкцию по применению) не могут быть утверждены до тех пор, пока не будут получены данные об эффективности и безопасности по 20 РНП. Показания для РНП основываются на результатах предрегистрационных клинических исследований с оценкой эффективности и безопасности, как минимум у 20 РНП, получивших не менее 50 ДВ препарата, и при условии обязательного последующего наблюдения в пострегистративном периоде, по меньшей мере 20-40 РНП, получивших не менее 100 ДВ (из указанного числа пациентов, 20 - участвовавшие в исследовании по оценке эффективности и безопасности и 20 новых пациентов).

Клинические исследования детской популяции с участием РНП следует начинать после того, как будут завершены и проанализированы результаты исследований 10 пациентов в возрасте до 12 лет, как минимум 5 пациентов, из указанных 10, должны быть в возрасте до 6 лет, получивших по 50 ДВ препарата. Также должны быть завершены фармакокинетические исследования с участием детей младше 12 лет.

#### 5.6 Пострегистративные исследования

Для сбора дополнительных клинических данных и обеспечения согласованности в долгосрочной перспективе результатов предрегистративных клинических исследований и рутинного применения должны быть проведены пострегистративные исследования препарата.

Протокол клинических исследований должен быть представлен в рамках Плана управления рисками и включен в материалы регистрационного досье (см. Правила надлежащей практики фармаконадзора Союза).

Результаты исследований, проведенные до регистрации, должны быть учтены при разработке программы пострегистративного исследования. Помимо таких аспектов, как общая безопасность препарата и клиническая

эффективность, особое внимание необходимо уделить вопросам иммуногенности, особенно таким как, формирование ингибиторов, анафилактические реакции и тромботические осложнения.

Предпочтительным является включение в исследование добровольцев тех регионов, где предполагается применять препарат. Условием для включения пациентов в исследование является наличие документальных данных (истории болезни или амбулаторной карты, дневника, журнала), содержащих информацию за последние 50 дней приема препарата или предыдущие 2 года. Это позволяет охарактеризовать способ лечения конкретного пациента (профилактика, применение препарата по требованию для купирования кровоизлияний или при недавнем хирургическом вмешательстве). Пациенты с тяжелой гемофилией после успешной терапии, проведенной для индукции иммунологической толерантности (ИИТ), могут быть включены в исследование с целью получения информации об этой группе пациентов. Доля таких пациентов с ИИТ не должна превышать 25 % всей когорты.

В пострегистрационное исследование препарата фактора IX для оценки его иммуногенного потенциала (помимо дополнительной оценки общей эффективности и безопасности), как правило, требуется включение 50 пациентов.

В случае препаратов фактора IX, полученных из плазмы (например, изготовленных по известной технологии), в исследование может быть включено меньшее количество пациентов, однако это требует соответствующего обоснования. В исследование должны быть включены РЛП пациенты, получившие более 150 ДВ, независимо от их возраста, однако, необходимо стремиться к сбалансированному распределению пациентов по возрасту. 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 Плана управления рисками (ПУР) и утвержден в ходе регистрации препарата. Отчет о выполнении исследований должен быть представлен уполномоченному(ым) органу(ам) 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 настоящих Методических рекомендаций.

## **6 Изменение процесса производства**

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 производственный процесс (например, изменения стадий инактивации вирусов или способов очистки) на биологические свойства и активность препарата. Если нельзя исключить значительного влияния внесенных изменений на активность фактора свертывания, должны быть представлены данные по оценке фармакокинетики, 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 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. главу 6 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, материалы по результатам исследования сопоставимости препаратов, полученных до и после внесения изменения в процесс производства, должны отражать оценку потенциального воздействия внесенных изменений на эффективность и безопасность данного препарата, что служит обоснованием программы клинической разработки препарата.

## 6.2 Эффективность

При изменении процесса производства должны быть представлены доказательства, подтверждающие, что внесенные изменения не повлияли на фармакокинетику препарата. Рекомендации по данному вопросу приведены в соответствующих документах (Глава 9.2 Правил 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 В (фактор IX  $\leq 2\%$ ). При проведении исследования необходимо регистрировать такие показатели, как прирост показателя восстановления, период полувыведения *in vivo*, площадь под кривой (AUC) и клиренс. У пациентов должны отсутствовать ингибиторы и не должно быть спонтанных кровотечений. В исследование могут быть включены пациенты от 12 лет и старше, которым не вводили ни один из препаратов фактора IX в течение, как минимум 4-х дней (отмывочный период), для исключения его влияния на оцениваемые показатели. Отбор образцов крови следует осуществлять непосредственно перед инъекцией дозы 50-75 МЕ/кг препарата фактора IX (исходный уровень), через 10-15 минут (временные точки обозначают временной интервал после завершения инфузии), через 30 минут и 1 час. Дополнительными временными точками являются 3, 6, 9, 24, 48 и 50 часов после инфузии. Отбор образцов через 72 часа является дополнительным, при условии, что пациент получил не менее 75 МЕ/кг.

В зависимости от вида препарата фактора IX (например, с удлиненным периодом полувыведения) могут потребоваться дополнительные временные точки отбора образцов. В клиническом исследовании следует использовать как минимум 3 разные серии препарата, полученные после внесения изменений в процесс производства. Прирост восстановления определяется как максимальное содержание фактора, зарегистрированное через 30 минут после инфузии, представленное в МЕ/мл или МЕ/кг.

Очень важно регистрировать точное время после инфузии, в которое фактически проводился отбор образцов, и использовать указанные 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 переливаниях и развитие тромбоэмболических осложнений.

## **7 План управления рисками**

В данном разделе настоящих Методических рекомендаций представлены конкретные рекомендации по вопросам, которые должны быть рассмотрены в ПУР на препараты фактора IX. 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 IX, а также препаратах фактора IX, в процесс производства которых внесены значительные изменения.

План управления рисками разрабатывается в соответствии с положениями Правил надлежащей практики фармаконадзора Союза.

Протокол пострегистрационного исследования необходимо включить в соответствующее дополнение к ПУР.

Формирование ингибиторов

Наиболее серьезным осложнением при гемофилии является образование ингибиторов у РНП и РЛП, следует отметить, что формирование ингибиторов при гемофилии В наблюдается реже, чем при гемофилии А. 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. В отчет должна быть включена информация, отражающая следующие вопросы:

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

- Низкий или высокий титр, периодически выявляемый ингибитор (прежде чем сделать окончательное заключение о наличии ингибиторов, каждый положительный лабораторный тест должен быть подтвержден путем повторного анализа в центральной лаборатории с использованием второго отдельно взятого образца от одного и того же пациента. Образцы следует хранить с целью возможности их последующего тестирования).

- Ингибиторы 1-го или 2-го типов.

Классификация риска образования ингибиторов фактора IX:

- Тяжесть гемофилии
- Терапевтический статус (т.е. РНП или РЛП)
- Кумулятивное воздействие препаратов фактора IX (общее количество дней введения препарата и доза на одно введение)

- Вид мутации гена

- Этническая принадлежность

- Возраст пациента при начале терапии

- Интенсивность терапии

- Частота формирования ингибиторов с определением 95% доверительного интервала (ДИ).

- Отдельные 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 IX, должен быть проанализирован отдельно. Это особенно важно для препаратов в случае внесения значительных изменений в процесс их производства. Переключение 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. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами, включая оценку ингибиторов (потребление, восстановление, период полувыведения, тестирование на ингибиторы).

Реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции

При применении препаратов фактора IX возможно развитие реакций гиперчувствительности и 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 антител к фактору IX, определяемых с использованием соответствующих методов, например, антитела класса IgE, IgG.

## Тромбогенность

Тромботические осложнения необходимо отслеживать и сообщать о них.

На определение уровня содержания фактора IX в плазме существенно влияет метод, используемый при клиническом мониторинге.

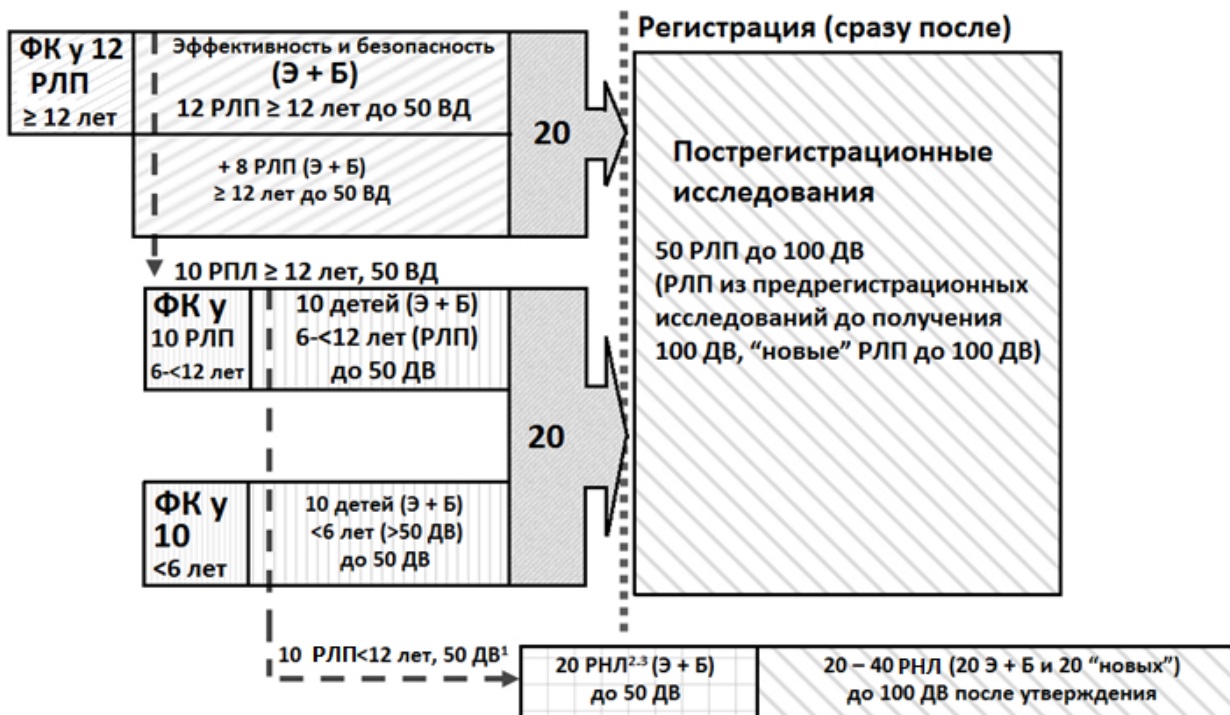
В тех случаях, когда наблюдается расхождение результатов анализа, что зависит от методики, используемой при клиническом мониторинге (см. подраздел 5.1.1 настоящих Методических рекомендаций), в сведения о препарате должна быть включена данная информация. Однако в этом случае могут потребоваться также и другие подходы, включая использование обучающих материалов для подготовки клинических лабораторий. В Планах управления рисками 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.

# Приложение 1

## Дизайн клинических исследований

### Предрегистрационные исследования

### Пострегистрационные исследования



<sup>1</sup>минимум 5 пациентов до 6 лет и ФК у детей от 0 до 12 лет

<sup>2</sup>для препаратов фактора IX, полученных из плазмы, решение зависит от конкретного препарата

<sup>3</sup>для подачи заявления на регистрацию препарата завершение клинических исследований 20 РНП не требуется, однако оно необходимо для включения показаний к применению "новых" препаратов у РНП

В инструкцию к применению для "новых" препаратов в раздел 4.2 до завершения исследований 20 РНЛ (Э + Б) показания для препарата не включаются

## Приложение 2

### Клинические исследования препаратов фактора IX: новые препараты

Участники исследования	Изучение	Параметры
РЛП в возрасте 12 лет и старше – предрегистрационные исследования		
12 пациентов с гемофилией В (РЛП в возрасте 12 лет и старше, фактор IX ≤ 2%) без ингибиторов и без спонтанных кровотечений	Фармакокинетика*	Прирост показателя восстановления, период полувыведения, AUC, клиренс Пациенты должны пройти повторное тестирование через 3-6 месяцев (включая анализ на ингибиторы фактора IX)
	Безопасность	Артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура, частота дыхания и нежелательные реакции Тромбогенность
5 пациентов с гемофилией В (РЛП в возрасте 12 лет и старше, фактор IX ≤ 2%), перенесших, по меньшей мере, 10 хирургических вмешательств	Клиническая эффективность	Эффективность гемостаза, кровопотеря и потребность в переливании Потребление фактора IX
	Безопасность	Нежелательные реакции Тромбогенность
Эффективность и безопасность у 20 РЛП (в возрасте 12 лет и старше, фактор IX ≤ 2% и CD4 более 200 клеток/мкл)	Клиническая эффективность	Потребление фактора IX, оценка врачом ответа при лечении обильных кровотечений
	Иммуногенность	Титр ингибиторов в единицах Бетесда непосредственно перед первым введением 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 Тромбогенность
Дети младше 12 лет - предрегистрационные исследования  (исследования начинают после получения и анализа результатов исследования 10 РЛП (в возрасте 12 лет и старше), получивших 50 ДВ)		
10 пациентов с гемофилией В (РЛП от 6 до 12 лет, фактор IX ≤ 2%) без ингибиторов и без спонтанных кровотечений	Фармакокинетика	Прирост показателя восстановления, период полувыведения, AUC, клиренс

Продолжение таблицы

10 пациентов с гемофилией В (более 50 ДВ, младше 6 лет, фактор IX $\leq$ 2%) без ингибиторов и без спонтанных кровотечений	Безопасность	Артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура, частота дыхания и нежелательные реакции Тромбогенность
Многоцентровое исследование с участием 20 детей с гемофилией В, разделенных на 2 возрастные подгруппы, включающие 10 РЛП (от 6 до 12 лет) и 10 детей (младше 6 лет, получивших более 50 ДВ)	Клиническая эффективность	Потребление фактора IX, оценка врачом ответа при лечении обильных кровотечений
	Иммуногенность	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 введения
	Безопасность	Нежелательные реакции Тромбогенность
<b>Пострегистрационные исследования</b>		
50 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)	Клиническая эффективность Иммуногенность Безопасность	Необходимо предоставить Протокол в соответствии с указаниями, приведенными в Приложении 3
<b>Исследование с участием РНП (новые препараты)</b> (исследование может быть начато после завершения и анализа результатов исследования 10 детей, получивших 50 ДВ (в возрасте от 0 до 12 лет, не менее 5 из которых должны быть младше 6 лет), и после завершения исследований фармакокинетики у детей в возрасте от 0 до 12 лет).		
20 РНП в течение, по меньшей мере, 50 ДВ	Клиническая эффективность	Потребление фактора IX, оценка врачом ответа на лечение обильных кровотечений
	Иммуногенность	Тестирование на наличие ингибиторов непосредственно перед первым введением препарата, ДВ 10-15, ДВ 50 и в случае каких-либо подозрений на образование ингибиторов. Продолжить, как минимум, до 50 дней введения
	Безопасность	Нежелательные реакции, артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура. Тромбогенность
<b>Обязательство по проведению пострегистрационных исследований для РНП</b> По меньшей мере, 20-40 РНП должны находиться под наблюдением до получения 100 ДВ (из которых 20 РНП участвовали в предрегистрационных исследованиях)		

\* Для оценки индивидуального ответа пациента, до первого введения нового препарата фактора IX должна быть доступна информация по фармакокинетике, например, данные оценки фармакокинетических параметров у пациента при предыдущем применении препарата фактора IX (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 В
- Активность фактора IX:  $\leq 2\%$  фактор IX: 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)
  - Иммунокомпетентный субъект (т.е. без проявлений иммунодефицита), CD4-лимфоциты более 200 клеток/мкл, ВИЧ-отрицательный или имеющий вирусную нагрузку менее 200 частиц / мкл около 400000 копий / мл.

Документально подтвержденная характеристика пациента

- Дефект гена
- Этническая принадлежность
- 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).

**Включение пациентов в исследование**

- Как минимум, 50 пациентов для пострегистрационного исследования.
- Последующее наблюдение за каждым пациентом должно продолжаться до получения 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(ым) органу(ам) 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.

#### 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, в центральной лаборатории должно быть проведено повторное подтверждающее тестирование второго отдельно взятого образца.

- 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*	x	x†	x	x	x
Восстановление	x	x	x	x	x

\* 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 у пациента ингибиторов, 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 включении в исследование и обоснование каждого ДВ (дня введения) должны быть документированы.

- В случае кровотечения: документированные сведения, заключение о тяжести и результатах лечения клиницистом и пациентом (потребление).

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

- Мониторинг всех нежелательных реакций.

#### Пояснительная записка

Определение ингибиторов должно проводиться, когда содержание фактора IX в плазме достигнет своего надира 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 исследование фармакокинетических параметров (показатель восстановления) для подтверждения ингибиторной активности.

Сопутствующая фармакотерапия: в настоящее время все пациенты могут принимать участие в клинических 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 могут получать интенсивную фармакотерапию, влияние которой не известно. Например, не известно может ли влиять высокоактивная антиретровирусная терапия на формирование ингибиторов или эффективность лечения. Аналогичные проблемы можно ожидать у пациентов с гепатитом С, некоторые из которых получают терапевтические препараты, у других – отмечается более низкий уровень тромбоцитов, снижение функции печени и изменение коагуляции. Указанные пациенты могут быть включены в исследования для получения дополнительных данных об эффективности препаратов в этой конкретной группе пациентов, при этом необходимо собрать как можно больше информации по пациентам с наличием сопутствующей патологии.