

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ГЕМОФИЛИЕЙ

Д. А. Кудлай^{1,2}, В. В. Вдовин⁴, Е. Э. Шиллер⁵, А. Л. Хохлов⁶, И. Л. Давыдкин⁷, А. Ю. Борозинец³ ✉

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), г. Москва, Россия

² Государственный научный центр Институт иммунологии, г. Москва, Россия

³ АО «ГЕНЕРИУМ», Владимирская область, пгт. Вольгинский, Россия

⁴ Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ, г. Москва, Россия

⁵ Одинцовская областная больница, г. Одинцово, Россия

⁶ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

⁷ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Доля лекарственных препаратов для применения у несовершеннолетних пациентов значительно меньше, чем для взрослой популяции. Это связано как с отсутствием специфических лекарственных препаратов при целом ряде детских заболеваний, так и с необходимостью проведения специальных клинических исследований в различных возрастных группах для оценки параметров безопасности и эффективности. При разработке программы клинических исследований орфанного препарата принимаются во внимание этические аспекты участия несовершеннолетних пациентов с учетом действующего международного и российского законодательства. Получение информированного согласия несовершеннолетнего пациента от одного из родителей требует подробного предварительного информирования и установления доверительных отношений до начала участия несовершеннолетнего пациента в клиническом исследовании. Результаты клинических и наблюдательных исследований орфанных препаратов на примере мороктокога альфа у ранее леченных пациентов детского возраста с гемофилией А в различных возрастных группах способствуют увеличению арсенала лекарственных средств для лечения орфанных заболеваний в детской популяции и определяют оптимальные условия применения мороктокога альфа в разных возрастных группах.

Ключевые слова: клинические исследования, наблюдательные исследования, несовершеннолетние пациенты, информированное согласие, гемофилия А, мороктоког альфа

Вклад авторов: Кудлай Д. А. — разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи; Вдовин В. В. — литературное редактирование статьи, научное редактирование статьи; Шиллер Е. Э. — анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи; Хохлов А. Л. — литературное редактирование; научное редактирование статьи; Давыдкин И. Л. — литературное редактирование, научное редактирование статьи, составление резюме; Борозинец А. Ю. — разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, составление резюме, написание текста статьи, подготовка списка литературы.

✉ **Для корреспонденции:** Антон Юрьевич Борозинец
ул. Тестовская, д. 10, под. 2, г. Москва, 123112, Россия; a.borozinets@generium.ru

Статья поступила: 08.10.2021 **Статья принята к печати:** 24.11.2021 **Опубликована онлайн:** 30.12.2021

DOI: 10.24075/medet.2021.032

ETHICAL ASPECTS OF CLINICAL TRIALS OF BLOOD CLOTTING FACTORS IN CHILDREN WITH HEMOPHILIA

Kudlay DA^{1,2}, Vdovin VV⁴, Shiller EE⁵, Khokhlov AL⁶, Davydkin IL⁷, Borozinets AY³ ✉

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russia, Moscow;

² NRC Institute of Immunology FMBA of Russia

³ AO "GENERIUM", Russia, Vladimir region, Volginsky.

⁴ Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Russia, Moscow;

⁵ Odintsovo Regional Hospital of the Moscow region, Russia, Odintsovo;

⁶ Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Yaroslavl, RF

⁷ Samara State Medical University, Russia, Samara.

The proportion of drugs for use in juvenile patients is much less than for the adult population. This is due both to the lack of specific drugs for a number of childhood diseases, and the need to conduct special clinical studies in different age groups to assess safety and efficacy parameters. When developing a program for clinical trials of an orphan drug, ethical aspects of the participation of underage patients are considered, taking into account the current international and Russian legislation. Obtaining the informed consent of a minor patient from one of the parents requires detailed prior information and the establishment of a trusting relationship before the participation of a minor patient in a clinical trial. The results of clinical and observational studies of orphan drugs on the example of moroctocog alfa in previously treated pediatric patients with hemophilia A in different age groups contribute to an increase in the arsenal of drugs for the treatment of orphan diseases in the pediatric population and determine the optimal conditions for the use of moroctocog alfa in different age groups.

Key words: clinical trials, observational trials, underage patients, informed consent, hemophilia A, moroctocog alfa

Authors contribution: Kudlay DA — article design development, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, article editing; Vdovin VV — literary editing of the article, scientific editing of the article; Schiller EE — analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, editing of the article; Khokhlov AL — literary editing; scientific editing of the article; Davydkin IL — literary editing, scientific editing of the article, summary writing; Borozinets AY — development of article design, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, compilation of a summary, writing the text of the article, preparation of a list of references.

✉ **Correspondence should be addressed:** Anton Yu. Borozinets
ul. Testovskaya, d.10, pod. 2, Moscow, 123112, Russia; a.borozinets@generium.ru

Received: 08.10.2021 **Accepted:** 24.11.2021 **Published online:** 30.12.2021

DOI: 10.24075/medet.2021.032

Перечень лекарственных препаратов, разрешенных для применения у несовершеннолетних пациентов, значительно меньше по сравнению с количеством лекарственных препаратов, применяемых у взрослых. С одной стороны, это обусловлено отсутствием специфических лекарственных препаратов при целом ряде детских заболеваний [1]. С другой стороны, разработка новых лекарственных препаратов для детей с наследственной или приобретенной патологией требует их клинического исследования в различных возрастных группах с детальной и всесторонней оценкой параметров безопасности и эффективности [2]. Планирование, организация и проведение клинических исследований новых молекул у несовершеннолетних пациентов являются сложной и трудоемкой задачей. В случае отсутствия у препарата показаний к применению у детей и результатов клинических исследований в соответствующей возрастной группе, при определенных заболеваниях имеет место назначение несовершеннолетним пациентам препаратов, не зарегистрированных для данного возраста [3]. Недостаток лекарств, одобренных к применению в определенных возрастных группах у несовершеннолетних пациентов, может побуждать детских специалистов идти на риск, назначая лекарственные препараты, не имеющие показаний к применению у детей конкретного возраста по жизненным показаниям. Особая значимость такого риска возрастает у детей с патологией раннего возраста, а также при тяжелых, в том числе орфанных, редких заболеваниях. Примерная доля использования незарегистрированных лекарственных препаратов для несовершеннолетних пациентов колеблется от 45% при их назначении в стационаре до 10–20% при амбулаторном лечении [2]. Сложность проведения клинических исследований у несовершеннолетних пациентов, особенно с орфанной патологией, во многом связана с трудностью их включения в исследование, ограниченной численностью больных с конкретной патологией, в ряде случаев с необходимостью проведения регулярных внутривенных инъекций исследуемого препарата и частого взятия биообразцов крови для коагулологического исследования [4].

Участие несовершеннолетних пациентов в клинических исследованиях возможно только после тщательной экспертизы и одобрения протокола и документов клинического исследования центральными и локальными этическими комитетами, которые обеспечивают защиту интересов каждого несовершеннолетнего участника клинического исследования и гарантируют соблюдение требуемых этических и правовых норм [5].

Согласно российскому законодательству, дети могут рассматриваться в качестве потенциальных пациентов клинического исследования, только если его проведение необходимо для укрепления их здоровья либо профилактики инфекционных заболеваний в детском возрасте или если целью исследования является получение информации о наиболее подходящей дозировке лекарственного препарата для лечения детей. При планировании такого исследования ему должно предшествовать клиническое исследование лекарственного препарата на совершеннолетних гражданах, кроме случаев, когда исследуемый лекарственный препарат показан исключительно для использования несовершеннолетними гражданами [6].

К основным трудностям при проведении клинических исследований у несовершеннолетних пациентов можно отнести необходимость установления доверительных

отношений с родителями несовершеннолетнего пациента и получение от них информированного согласия, сложность набора детей в исследование, невысокую комплаентность детей и их родителей, значительную гетерогенность популяции детей, в частности с орфанной патологией, возможность развития специфических нежелательных реакций, затруднение в выборе критериев оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата с учетом различных вариантов дизайна клинических испытаний в педиатрии и гематологии [7].

ОСОБЕННОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ

Проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения с участием в качестве пациентов детей допускается только с согласия в письменной форме их родителей, усыновителей. В связи с этим запрещается проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения с участием в качестве пациентов детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей [6].

До начала клинического исследования должно быть получено письменное одобрение Советом по этике при Минздраве России и локальными этическими комитетами исследовательских центров информационного листа для родителей несовершеннолетнего пациента, информационного листа несовершеннолетнего пациента (от 15 до 18 лет) с формой информированного согласия на участие в исследовании [8].

Перед началом клинического исследования один из родителей (усыновителей) несовершеннолетнего пациента должен ознакомиться с информационным листком для родителей несовершеннолетнего пациента и дать согласие на его участие в исследовании, подписав и датировав форму информированного согласия в данном информационном листке. Достаточно, чтобы письменную форму информированного согласия подписывал один из родителей. В случае возникновения конфликта согласий участвующих в клиническом исследовании субъектов — одного из родителей или ребенка — следует воздержаться от включения такого пациента в исследование.

В соответствии с российским законодательством несовершеннолетние, больные наркоманией, в возрасте старше 16 лет и иные несовершеннолетние в возрасте старше 15 лет имеют право на информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство или на отказ от него, за исключением случаев оказания им медицинской помощи по экстренным показаниям, при тяжелых психических расстройствах, совершении общественно опасных деяний и других причин в соответствии с частями 2 и 9 статьи 20 Федерального закона № 323-ФЗ [9].

В связи с этим несовершеннолетний пациент в возрасте от 15 до 18 лет вместе с одним из своих родителей (усыновителей) должны дать согласие на участие в исследовании, подписав и датировав соответствующую форму информированного согласия в информационном листке несовершеннолетнего пациента от 15 до 18 лет. В этом случае один из родителей (усыновителей) несовершеннолетнего пациента от 15 до 18 лет также должен ознакомиться с информационным листком для родителей несовершеннолетнего пациента и дать согласие на его участие в исследовании, подписав и датировав форму информированного согласия.

Ни исследователь, ни другие занятые в исследовании лица не должны принуждать или использовать иные некорректные методы воздействия с целью склонить несовершеннолетнего пациента и его родителей (усыновителей) к участию либо продолжению участия субъекта в исследовании. Исследователь должен в полной мере проинформировать субъекта и его родителей (усыновителей) обо всех значимых аспектах исследования, в том числе ознакомить с письменной информацией об исследовании и положительными заключениями Совета по этике и локального этического комитета в исследовательском центре. Перед подписанием информационного листка пациента исследователь должен предоставить несовершеннолетним пациентам и его родителям (усыновителям) достаточное время и возможность для получения более подробной информации об исследовании и принятия решения об участии в нем ребенка или отказе от такого участия. Пациент и его родители (усыновители) должны получить исчерпывающие ответы на все возможные вопросы об исследовании. Исследователь, проводивший разъяснительную беседу, до начала участия в исследовании должен подписать и датировать формы информированного согласия на участие в исследовании в информационном листке для родителей несовершеннолетнего пациента и информационном листке несовершеннолетнего пациента вместе с пациентом и одним из его родителей (усыновителей), а также указать в них свой контактный телефон.

В ходе беседы должны быть разъяснены: цель и процедуры исследования; обязанности пациента; ожидаемые польза, риск или неудобства для пациента; иные, помимо предусмотренных в исследовании, процедуры или методы лечения, которые могут быть доступны пациенту, а также их потенциальные польза и риск; лечение, доступное пациенту в случае причинения вреда его здоровью в результате участия в исследовании. Важным аспектом является добровольность участия пациента в исследовании, а также возможность несовершеннолетнего пациента или его родителей (усыновителей) отказаться от участия или выйти из исследования в любой момент без каких-либо санкций для себя или потери положенных выгод. Также несовершеннолетний пациент и его родители (усыновители) должны быть своевременно ознакомлены с новой информацией, способной повлиять на желание пациента и его родителей (усыновителей) продолжать участие в исследовании; иметь контактные данные лиц, к которым можно обратиться для получения дополнительной информации об исследовании и правах пациентов в исследовании; понимать возможные обстоятельства или причины, по которым участие пациента в исследовании может быть прекращено. Несовершеннолетнему пациенту и его родителям (усыновителям) в ходе разъяснительной беседы предоставляется информация о предполагаемой длительности участия пациента в исследовании и приблизительном количестве пациентов, которое предполагается включить в исследование [10].

ПРОВЕДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ У НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ

Проведение клинических исследований эффективности и безопасности новых лекарственных препаратов для лечения гемофилии у детей характеризуется существенными особенностями и регламентируется определенными требованиями.

Гемофилия — генетически обусловленное геморрагическое заболевание, возникающее вследствие дефицита факторов VIII или (и) IX свертывания крови [11, 12]. Подавляющее большинство больных гемофилией — мужчины. Распространенность гемофилии в большинстве стран составляет 10–14 больных на 100 000 мужчин. При этом соотношение гемофилии А и гемофилии В составляет в среднем 4:1 или 1 случай на 10 000–15 000 новорожденных мальчиков для гемофилии А и 1 случай на 50 000 для гемофилии В [13, 14].

Следует отметить, что число больных гемофилией в России на протяжении последних лет имеет тенденцию к увеличению, что, вероятно, обусловлено улучшением выявляемости заболевания, увеличением продолжительности и качества жизни пациентов, миграцией населения в районы с наличием специализированной медицинской службы. По данным Всемирной федерации гемофилии (ВФГ), в 2019 г. на территории РФ было зарегистрировано 7706 пациентов с гемофилией, из которых гемофилия А была диагностирована у 6525, гемофилия В — у 1181 человека [15].

В соответствии с международными рекомендациями клинические исследования рекомбинантных и плазматических факторов свертывания VIII (FVIII) и IX (FIX) проводятся поэтапно в различных возрастных группах. Так, Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) в отличие от российского законодательства рекомендует начинать клиническое исследование нового рекомбинантного или плазматического FVIII и FIX у ранее леченных пациентов (РЛП) с гемофилией взрослого возраста и детей старше 12 лет, поскольку у них будет схожая фармакокинетика [16, 17]. Получение результатов, подтверждающих эффективность (Э), безопасность (Б) и сопоставимые фармакокинетические (ФК) свойства, у 12 РЛП с гемофилией А или В старше 12 лет в течение 50 дней введения (ДВ) является основанием для начала аналогичного исследования у детей от 6 до 12 лет. Получение результатов оценки ФК свойств, эффективности 12 РЛП от 6 до 12 лет, а также 12 РЛП от 0 до 6 лет в течение 50 ДВ является достаточным для принятия решения о переходе к клиническим исследованиям эффективности и безопасности нового препарата у ранее не леченных пациентов (РНП) от 0 лет и старше. При этом для включения показания к применению в инструкцию для нового возраста требуются результаты клинического исследования, например, нового препарата FVIII у 50 РЛП с тяжелой формой гемофилии А как старше 12 лет, так и младше 12 лет, а также не менее 50 РНП, получивших до 50 ДВ нового FVIII (рис.).

После регистрации препарата FVIII начинается пострегистрационное исследование у 200 РЛП, из которых 60 РЛП должны быть младше 12 лет. Продолжительность лечения в пострегистрационном исследовании составляет до 100 ДВ.

ЭТАПНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ РЕКОМБИНАНТНЫХ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ У НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ ПАЦИЕНТОВ

На протяжении последних 10 лет в Российской Федерации проводилась реализация государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 гг., цель которой заключалась в увеличении производства и обеспеченности

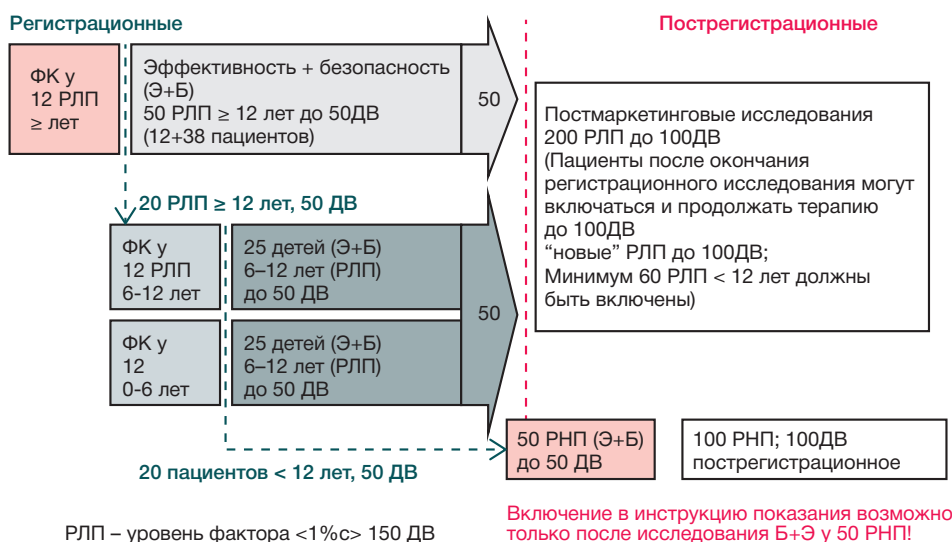


Рис. Последовательность клинических исследований новых препаратов факторов свертывания крови FVIII в разных возрастных группах [16]

жизненно необходимыми и важнейшими российскими лекарственными средствами, включая препараты для лечения гемофилии В [18, 19].

В процессе реализации данной государственной программы в России были налажены разработка, промышленное производство и исследования группы лекарственных препаратов на основе рекомбинантных факторов свертывания крови VII, VIII и IX для лечения всех типов гемофилии — А, В, а также ингибиторной формы гемофилии [20].

На примере программы клинических исследований российского рекомбинантного FVIII (мороктокога альфа, Октофактор), которая является гибридной, можно видеть сочетание требований международных и российских регламентирующих документов по проведению клинических исследований у детей с гемофилией А. Данная программа разрабатывалась и реализовывалась в соответствии с руководствами ЕМА по клиническим исследованиям препаратов FVIII, национальными требованиями к проведению клинических исследований лекарственных средств, биологических лекарственных средств, принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, а также правилами надлежащей клинической практики (GCP) Евразийского экономического союза [21, 22, 23].

Программа клинических исследований отечественного рекомбинантного FVIII реализовывалась поэтапно в различных возрастных группах в предрегистрационном и пострегистрационном периодах. Клиническое исследование I фазы проводилось с целью изучения фармакокинетических свойств, безопасности и переносимости мороктокога альфа после однократного применения у 12 РЛП в возрасте 18 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В [24, 25]. Клиническое исследование II-III фазы проводилось с целью оценки безопасности и эффективности мороктокога альфа в многоцентровом, контролируемом, рандомизированном, открытом в параллельных группах клиническом исследовании в сравнении с препаратом Октанат у 36 РЛП старше 18 лет с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А [26, 27]. По результатам проведенных клинических исследований в 2013 г. лекарственный

препарат Октофактор (мороктокога альфа) был одобрен для медицинского применения в РФ [28]. После регистрации препарата для лечения взрослых пациентов старше 18 лет было проведено проспективное, многоцентровое клиническое исследование его эффективности и безопасности у 12 детей в возрасте от 12 до 18 лет с тяжелой формой гемофилии А (IV фаза). В результате исследования были подтверждены эффективность мороктокога альфа при профилактическом лечении и лечении по требованию, а также высокая безопасность у детей от 12 до 18 лет с гемофилией А [29, 30].

Также после регистрации препарата было проведено проспективное, многоцентровое клиническое исследование эффективности и безопасности мороктокога альфа у больных тяжелой формой гемофилии А старше 18 лет (IV фаза), продемонстрировавшее профилактическую эффективность и безопасность препарата FVIII у 30 взрослых пациентов с тяжелой формой гемофилии А [31].

Объединенные данные, содержащие результаты клинических исследований мороктокога альфа с участием 50 РЛП с гемофилией А старше 18 лет и детей в возрасте от 12 до 18 лет стали основанием для начала открытого проспективного, несравнительного, многоцентрового, клинического исследования эффективности, безопасности и фармакокинетики мороктокога альфа у 50 детей с тяжелой формой гемофилии А (III фаза). В ходе исследования были отдельно проанализированы данные I когорты, включавшей 27 детей в возрасте от 6 до 12 лет, а также II когорты — 6 детей в возрасте от 2 до 6 лет. Набор во II когорту пациентов проводился только после завершения клинической части исследования всеми пациентами I когорты и выполнения промежуточного анализа эффективности и безопасности. Полученные результаты исследования свидетельствовали об эффективности и безопасности мороктокога альфа в обеих когортах [32, 33].

С целью сбора дополнительной информации о безопасности и эффективности мороктокога альфа в реальной клинической практике у больных гемофилией А в пострегистрационном периоде были проведены два наблюдательных исследования. В проспективном, многоцентровом, открытом, наблюдательном исследовании эффективности и безопасности мороктокога альфа у

237 больных гемофилией А среднетяжелой и тяжелой формы проводился сбор информации о результатах профилактического лечения в течение года. Спонтанные кровотечения в течение 2–3 дней после введения FVIII отсутствовали у большинства пациентов (61,7%), среднее число спонтанных кровотечений в течение 2–3 дней после введения препарата за год при профилактическом лечении составило $1,4 \pm 2,9$ эпизода на одного пациента. В ходе исследования препарат показал высокий профиль безопасности [34].

Дополнительно было проведено проспективное, многоцентровое, открытое, наблюдательное исследование эффективности и безопасности мороктокога альфа у детей в возрасте от 12 до 18 лет с гемофилией А в условиях реальной клинической практики. В ходе исследования проводился сбор данных о результатах обследования и лечения 24 РЛП с гемофилией А, подтвердивший его эффективность при профилактическом лечении и безопасность в исследуемой группе несовершеннолетних пациентов [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активное применение современных технологий в разработке новых лекарственных препаратов для детской популяции способствует расширению терапевтических возможностей различных заболеваний детскими специалистами, а также требует планирования и проведения необходимых клинических исследований.

Литература

1. Вольская Е. Новые перспективы для детских лекарств. Ремедиум. 2007; 8: 6–11.
2. Завидова С. С., Намазова-Баранова Л. С., Тополянская С. В. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения. Педиатрическая фармакология. 2010; 7 (1): 6–14.
3. Мосикян А. А., Томашева А. О., Галанкин Т. Л., Колбин А. С. Клинические исследования в педиатрии и неонатологии: успехи и причины неудач. Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (3): 232–238. DOI: 10.15690/pf.v13i3.1572
4. Вдовин В. В., Шиллер Е. Э., Свиринов П. В., Петров В. Ю., Лаврентьева И. Н., Перина Ф. Г., Кудлай Д. А., Шустер А. М., Борозинцев А. Ю. Особенности клинических исследований рекомбинантных факторов свертывания крови IX у детей с гемофилией В. Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. 2020; 99(3): 168–175.
5. Белоусов Ю. Б., Страчунский Л. С., Белоусов Д. Ю., Зубков В. В., Малая И. П., Грацианская А. Н., Дорошко О. В., Попов А. О. Вопросы этики биомедицинских исследований в педиатрии. Фарматека. 2001; 5: 10–14.
6. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 02.06.2021) «Об обращении лекарственных средств». Режим доступа: <https://base.garant.ru/12174909/>
7. Тополянская С. В. Общие методологические проблемы проведения клинических исследований у детей. Педиатрическая фармакология. 2010; 7 (5): 6–10.
8. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы при проведении медицинских исследований с привлечением человека. Медицинская этика. 2014; 2(1): 3–6.
9. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 02.07.2021) «Об обращении лекарственных средств». Режим доступа: <https://base.garant.ru/12191967/>
10. Мелихов О. Г. Клинические исследования. 3-е изд., доп. М.: Издательство «Атмосфера». 2013; 200 с.
11. Ling G., Luo P. Inherited bleeding disorders. Medicine. 2021; 49(4): 225–228. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2021.01.009>.
12. Кузник Б. И., Стуров В. Г., Левшин Н. Ю., Максимова О. Г., Кудлай Д. А. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск: Наука. 2018; 524 с.
13. Румянцев А. Г., Масчан А. А., Вдовин В. В., Свиринов П. В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с гемофилией А, гемофилией В и болезнью Виллебранда у детей. М. 2015; 76 с.
14. Ay C, Perschy L, Rejtő J, Kaider A, Pabinger I. Treatment patterns and bleeding outcomes in persons with severe hemophilia A and B in a real-world setting. Annals of Hematology. 2020; 99: 2763–2771. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04250-9>
15. Report on the Annual Global Survey 2019. World Federation of Hemophilia, 2020: 85. WWW document. URL: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2045.pdf>
16. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products // EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev.1. 2016: 22.
17. Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products // EMA/CHMP/BPWP/144552/2009. 2011: 20. WWW document. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products_en.pdf.
18. Приказ Минпромторга России от 23.10.2009 № 965 «Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года». Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online>.
19. Государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы. Основные данные по государственной программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы. М.: Минпромторг России. 2014. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: http://minpromtorg.gov.ru/common/upload/files/docs/MinProm_02.06.14.pdf.
20. Кудлай Д. А. Разработка и применение отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VII, VIII, IX у детей с гемофилией А и В. Педиатрия. 2019; 98 (1): 9–17.

21. Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза. Утверждены решением № 79 от 3.11.2016. 232 с. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026110>.
22. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза. Утверждены решением № 89 от 3.11.2016. 714 с. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026116>.
23. Иванов Р., Секерёва Г., Кравцова О., Кудлай Д., Лукьянов С., Тихонова И., Дёмин А., Максумова Л., Никитина И., Обухов А., Зайцев Д., Степанов А., Носырева М., Самсонов М. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). Фармакокинетика и фармакодинамика. 2014; 1: 21–36.
24. Зоренко В. Ю., Мишин Г. В., Северова Т. В., Кудлай Д. А., Борозинец А. Ю. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Октофактор (результаты I фазы клинического исследования у больных гемофилией А). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2013; 12(2): 30–37.
25. Zorenko VYu, Mishin GV, Severova T, Kudlay DA, Borozinets AS. Pharmacokinetic properties, safety and tolerability of new b-domain deleted recombinant factor VIII (Octofactor) in patients with severe and moderately severe hemophilia A. Haemophilia. 2014; 20(S3): 24.
26. Давыдкин И. Л., Андреева Т. А., Зоренко В. Ю., Константинова В. Н., Залепухина О. Э., Климова Н. И., Куртов И. В., Носкова М. С., Гусьякова О. А., Мишин Г. В., Северова Т. В., Шустер А. М., Кудлай Д. А., Лукьянов С. В., Борозинец А. Ю. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2013; 12(3): 29–37.
27. Андреева Т. А., Зоренко В. Ю., Давыдкин И. Л., Константинова В. Н., Залепухина О. Э., Климова Н. И., Куртов И. В., Авдошкина М. С., Гусьякова О. А., Мишин Г. В., Северова Т. В., Шустер А. М., Кудлай Д. А., Лукьянов С. В., Борозинец А. Ю. Эффективность и безопасность препарата Октофактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 2-й части клинического исследования II и III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2013; 12(4): 31–37.
28. Вдовин В. В., Шиллер Е. Э., Свиринов П. В., Куртов И. В., Перина Ф. Г., Шустер А. М., Кудлай Д. А., Борозинец А. Ю. Особенности клинических исследований рекомбинантных факторов свертывания крови VIII у детей с гемофилией А. Педиатрия. 2019; 98 (6): 103–110.
29. Вдовин В. В., Андреева Т. А., Давыдкин И. Л., Свиринов П. В., Шиллер Е. Э., Петров В. Ю., Лавриченко И. А., Климова Н. И., Ким А. В., Куртов И. В., Шамина М. С., Гусьякова О. А., Калинина Е. В., Шустер А. М., Кудлай Д. А. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении подростков с тяжелой гемофилией А. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017; 4 (1): 61–70.
30. Shiller E, Vdovin V, Petrov V, Svirin P, Andreeva T, Lavrichenko I, Bullikh A, Koltunov I, Davydkin I, Kurtov I, Shuster A, Kudlay DA, Lukyanov S, Borozinets A, Nikitin E, Klykova E. Safety and efficacy of new moroctocog alfa drug (Octofactor) in prophylactic treatment in adolescent patients with severe and moderate hemophilia A. Blood. 2015; 126(23): 4703.
31. Андреева Т. А., Зоренко В. Ю., Давыдкин И. Л., Константинова В. Н., Залепухина О. Э., Климова Н. И., Ким А. В., Мишин Г. В., Кречетова А. В., Куртов И. В., Шамина М. С., Гусьякова О. А., Курапова М. В., Шустер А. М., Кудлай Д. А. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении у пациентов с тяжелой гемофилией А. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2018; 5 (3): 60–73.
32. Тимофеева М. А., Андреева Т. А., Вдовин В. В., Мамаев А. Н., Давыдкин И. Л., Лебедев В. В., Зозуля Н. И., Чернов В. М., Копылов К. Г., Басалаева Л. Г., Лавриченко И. А., Крашенинникова О. А., Свиринов П. В., Петров В. Ю., Лаврентьева И. Н., Румянцев А. А., Куртов И. В., Асекретова Т. В., Шкрябунова В. В., Шиллер Е. Э., Кудлай Д. А., Гапченко Е. В., Маркова О. А., Борозинец А. Ю. Результаты открытого многоцентрового проспективного клинического исследования эффективности, безопасности и фармакокинетики мороктокога альфа у детей в возрасте от 6 до 12 лет с гемофилией А. Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. 2021; 100 (2): 236–245.
33. Тимофеева М. А., Лебедев В. В., Плаксина О. И., Зозуля Н. И., Чернов В. М., Копылов К. Г., Ивашкина Е. П., Асекретова Т. В., Фарафонова С. Н., Шиллер Е. Э., Кудлай Д. А., Гапченко Е. В., Маркова О. А., Борозинец А. Ю. Эффективность и безопасность мороктокога альфа в открытом многоцентровом проспективном клиническом исследовании у детей от 2 до 6 лет с тяжелой формой гемофилии А. Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. 2021; 100 (6): 154–161.
34. Зозуля Н. И., Яструбенецкая О. И., Беляева С. С., Потапкина В. М., Давыдкин И. Л., Куртов И. В., Шелехова Т. В., Евзерова Т. В., Гладиллина О. Г., Щербинина О. Н., Волкова С. А., Максимова А. С., Архипова Н. В., Есефьева Н. Б., Смелянская М. Г., Молостова В. З., Казанкова Т. А., Кириллова Е. Г., Челнов В. Г., Поспелова Т. И., Бабаева Т. Н., Мамаев А. Н., Момот А. П., Косинова М. В., Щербакоева Н. В., Лешина О. А., Смирнова А. С., Короленко Т. С., Кучин А. А., Новосёлов К. П., Булиева Н. Б., Морозов С. В., Перина Ф. Г., Косачева Н. Б., Сафуанова Г. Ш., Галина Г. А., Янтурина Н. Х., Сайтова А. Р., Ботвиновский В. Э., Тимофеева М. А., Носкова Е. В., Коняшина Н. И., Шиллер Е. Э., Шустер А. М., Кудлай Д. А., Борозинец А. Ю. Результаты наблюдательного исследования эффективности и безопасности препарата Октофактор. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019; 6 (2): 30–47.
35. Вдовин В. В., Косинова М. В., Калинина Е. В., Тимофеева М. А., Мустафина Г. Н., Рогов А. В., Асланян К. С., Дурягина С. Н., Лемазина Е. Н., Свиринов П. В., Петров В. Ю., Лаврентьева И. Н., Щербакоева Н. В., Шиллер Е. Э., Кудлай Д. А., Гапченко Е. В., Маркова О. А., Борозинец А. Ю. Специфика молекулы мороктокога альфа: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования эффективности и безопасности у подростков с гемофилией А. Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. 2021; 100 (5): 159–169.

References

1. Vol'skaya E. Novye perspektivy dlya detskikh lekarstv. Remedium. 2007; 8: 6–11. Russian.
2. Zavidova SS, Namazova-Baranova LS, Topolyanskaya SV. Klinicheskie issledovaniya lekarstvennykh preparatov v pediatrii: problemy i dostizheniya. Pediatricheskaya farmakologiya. 2010; 7 (1): 6–14. Russian.
3. Mosikyan AA, Tomasheva AO, Galankin TL, Kolbin AS. Klinicheskoe issledovaniya v pediatrii i neonatologii: uspekhi i prichiny neudach. Pediatricheskaya farmakologiya. 2016; 13 (3): 232–238. DOI: 10.15690/ pf.v13i3.1572. Russian.
4. Vdovin VV, Shiller EE, Svirin PV, Petrov VYu, Lavrent'eva IN, Perina FG, Kudlay DA, Shuster AM, Borozinets AYU. Osobennosti klinicheskikh issledovaniy rekombinantnykh faktorov svertyvaniya krovi IX u detey s gemofiliy B. Pediatrya im. GN Speranskogo. 2020; 99(3): 168–175. Russian.
5. Belousov YuB, Strachunskiy LS, Belousov DYU, Zubkov VV, Malaya IP, Gratsianskaya AN, Dorozhko OV, Popov AO. Voprosy etiki biomeditsinskikh issledovaniy v pediatrii. Farmateka. 2001; 5: 10–14. Russian.
6. Federal'nyy zakon ot 12.04.2010 № 61-FZ (red. ot 02.06.2021) "Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv". Rezhim dostupa: <https://base.garant.ru/12174909/> Russian.
7. Topolyanskaya SV. Obshchie metodologicheskie problemy provedeniya klinicheskikh issledovaniy u detey. Pediatricheskaya farmakologiya. 2010; 7 (5): 6–10.
8. Khel'sinskaya deklaratsiya Vsemirnoy Meditsinskoy Assotsiatsii. Eticheskie printsipy pri provedenii meditsinskikh issledovaniy s privlecheniem cheloveka. Meditsinskaya etika. 2014; 2(1): 3–6. Russian.
9. Federal'nyy zakon ot 21.11.2011 № 323-FZ (red. ot 02.07.2021)

- “Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv”. Rezhim dostupa: <https://base.garant.ru/12191967/> Russian.
10. Melikhov OG. Klinicheskie issledovaniya. 3-e izd., dop. M.: Izdatel'stvo «Atmosfera», 2013; 200 s. Russian.
 11. Ling G, Luo P. Inherited bleeding disorders. *Medicine*. 2021; 49(4): 225–228. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2021.01.009>
 12. Kuznik BI, Sturov VG, Levshin NYu, Maksimova OG, Kudlay DA. Gemorragicheskie i tromboticheskie zabolvaniya i sindromy u detey i podrostkov: Patogenez, klinika, diagnostika, terapiya i profilaktika. Novosibirsk: Nauka, 2018; 524 s. Russian.
 13. Rumyantsev AG, Maschan AA, Vdovin VV, Svirin PV. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu detey s gemofiliey A, gemofiliey V i boleznyu Villebranda u detey. M., 2015; 76 s. Russian.
 14. Ay C, Perschy L, Rejtő J, Kaider A, Pabinger I. Treatment patterns and bleeding outcomes in persons with severe hemophilia A and B in a real-world setting. *Annals of Hematology*. 2020; 99: 2763–2771. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04250-9>
 15. Report on the Annual Global Survey 2019. World Federation of Hemophilia, 2020: 85. WWW document. URL: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2045.pdf>
 16. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products // EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev.1. 2016: 22.
 17. Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products // EMA/CHMP/BPWP/144552/2009. 2011: 20. WWW document. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products_en.pdf.
 18. Prikaz Minpromtorga Rossii ot 23.10.2009 № 965 “Ob utverzhdenii Strategii razvitiya farmatsevticheskoy promyshlennosti Rossiyskoy Federatsii na period do 2020 goda”. Rezhim dostupa: [Elektronnyy resurs]. URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online>. Russian.
 19. Gosudarstvennaya programma «Razvitie farmatsevticheskoy i meditsinskoy promyshlennosti» na 2013–2020 gody. Osnovnye dannye po gosudarstvennoy programme «Razvitie farmatsevticheskoy i meditsinskoy promyshlennosti» na 2013–2020 gody. M.: Minpromtorg Rossii, 2014. Rezhim dostupa: [Elektronnyy resurs]. URL: http://minpromtorg.gov.ru/common/upload/files/docs/MinProm_02.06.14.pdf. Russian.
 20. Kudlay DA. Razrabotka i primeneniye otechestvennykh rekombinantnykh preparatov faktorov svertyvaniya krovi VII, VIII, IX u detey s gemofiliey A i B. *Pediatrics*. 2019; 98 (1): 9–17. Russian.
 21. Pravila nadlezhashchey klinicheskoy praktiki Evraziyskogo ekonomicheskogo soyuza. Utverzhdeny resheniem № 79 ot 3.11.2016. 232s. Rezhim dostupa: [Elektronnyy resurs]. URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026110>. Russian.
 22. Pravila provedeniya issledovaniy biologicheskikh lekarstvennykh sredstv Evraziyskogo ekonomicheskogo soyuza. Utverzhdeny resheniem № 89 ot 3.11.2016. 714s. Rezhim dostupa: [Elektronnyy resurs]. URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026116>. Russian.
 23. Ivanov R, Sekareva G, Kravtsova O, Kudlay D, Luk'yanov S, Tikhonova I, Demin A, Maksumova L, Nikitina I, Obukhov A, Zaytsev D, Stepanov A, Nosyreva M, Samsonov M. Pravila provedeniya issledovaniy bioanalogovykh lekarstvennykh sredstv (bioanalogov). *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2014; 1: 21–36. Russian.
 24. Zorenko VYu, Mishin GV, Severova TV, Kudlay DA, Borozinets AYu. Farmakokineticheskie svoystva, bezopasnost' i perenosimost' preparata Oktofaktor (rezul'taty I fazy klinicheskogo issledovaniya u bol'nykh gemofiliey A). *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2013; 12(2): 30–37. Russian.
 25. Zorenko VYu, Mishin GV, Severova T, Kudlay DA, Borozinets AS. Pharmacokinetic properties, safety and tolerability of new b-domain deleted recombinant factor VIII (Octofactor) in patients with severe and moderately severe hemophilia A. *Haemophilia*. 2014. V. 20. № S3; p. 24.
 26. Davydkin IL, Andreeva TA, Zorenko VYu, Konstantinova VN, Zalepukhina OE, Klimova NI, Kurtov IV, Noskova MS, Gussyakova OA, Mishin GV, Severova TV, Shuster AM, Kudlay DA, Luk'yanov SV, Borozinets AYu. Effektivnost' i bezopasnost' preparata Oktofaktor pri profilakticheskom lechenii bol'nykh s tyazhelyu i srednetyazhelyu formoy gemofilii A (rezul'taty 1-y chasti klinicheskogo issledovaniya II–III fazy). *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2013; 12(3): 29–37. Russian.
 27. Andreeva TA, Zorenko VYu, Davydkin IL, Konstantinova VN, Zalepukhina OE, Klimova NI, Kurtov IV, Avdoshkina MS, Gussyakova OA, Mishin GV, Severova TV, Shuster AM, Kudlay DA, Luk'yanov SV, Borozinets AYu. Effektivnost' i bezopasnost' preparata Oktofaktor v lechenii bol'nykh s tyazhelyu i srednetyazhelyu formoy gemofilii A (rezul'taty 2-y chasti klinicheskogo issledovaniya II i III fazy). *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2013; 12(4): 31–37. Russian.
 28. Vdovin VV, Shiller EE, Svirin PV, Petrov VYu, Perina FG, Shuster AM, Kudlay DA, Borozinets AYu. Osobennosti klinicheskikh issledovaniy rekombinantnykh faktorov svertyvaniya krovi VIII u detey s gemofiliey A. *Pediatrics*. 2019; 98 (6): 103–110. Russian.
 29. Vdovin VV, Andreeva TA, Davydkin IL, Svirin PV, Shiller EE, Petrov VYu, Lavrichenko IA, Klimova NI, Kim AV, Kurtov IV, Shamina MS, Gussyakova OA, Kalinina EV, Shuster AM, Kudlay DA. Effektivnost' i bezopasnost' preparata Oktofaktor pri profilakticheskom lechenii podrostkov s tyazhelyu gemofiliey A. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. 2017; 4 (1): 61–70. Russian.
 30. Shiller E, Vdovin V, Petrov V, Svirin P, Andreeva T, Lavrichenko I, Bullikh A, Koltunov I, Davydkin I, Kurtov I, Shuster A, Kudlay DA, Lukyanov S, Borozinets A, Nikitin E, Klykova E. Safety and efficacy of new moroctocog alfa drug (Octofactor) in prophylactic treatment in adolescent patients with severe and moderate hemophilia A. *Blood*. 2015; 126(23): 4703.
 31. Andreeva TA, Zorenko VYu, Davydkin IL, Konstantinova VN, Zalepukhina OE, Klimova NI, Kim AV, Mishin GV, Krechetova AV, Kurtov IV, Shamina MS, Gussyakova OA, Kurapova MV, Shuster AM, Kudlay DA. Effektivnost' i bezopasnost' preparata Oktofaktor pri profilakticheskom lechenii u patsientov s tyazhelyu gemofiliey A. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. 2018; 5 (3): 60–73. Russian.
 32. Timofeeva MA, Andreeva TA, Vdovin VV, Mamaev AN, Davydkin IL, Lebedev VV, Zozulya NI, Chernov VM, Kopylov KG, Basalaeva LG, Lavrichenko IA, Krashenninnikova OA, Svirin PV, Petrov VYu, Lavrent'eva IN, Rumyantsev AA, Kurtov IV, Asekretova TV, Shkryabunova VV, Shiller EE, Kudlay DA, Gapchenko EV, Markova OA, Borozinets AYu. Rezul'taty otkrytogo mnogotsentrovogo prospektivnogo klinicheskogo issledovaniya effektivnosti, bezopasnosti i farmakokinetiki moroktokoga al'fa u detey v vozraste ot 6 do 12 let s gemofiliey A. *Pediatrics im. GN Speranskogo*. 2021; 100 (2): 236–245. Russian.
 33. Timofeeva MA, Lebedev VV, Plaksina OI, Zozulya NI, Chernov VM, Kopylov KG, Ivashkina EP, Asekretova TV, Farafonova SN, Shiller EE, Kudlay DA, Gapchenko EV, Markova OA, Borozinets AYu. Effektivnost' i bezopasnost' moroktokoga al'fa v otkrytom mnogotsentrovom prospektivnom klinicheskom issledovanii u detey ot 2 do 6 let s tyazhelyu formoy gemofilii A. *Pediatrics im. GN Speranskogo*. 2021; 100 (6): 154–161. Russian.
 34. Zozulya NI, Yastrubenetskaya OI, Belyaeva SS, Potapikova VM, Davydkin IL, Kurtov IV, Shelekhova TV, Evzerova TV, Gladilina OG, Shcherbinina ON, Volkova SA, Maksimova AS, Arkhipova NV, Esef'eva NB, Smelyanskaya MG, Molostkova VZ, Kazankova TA, Kirillova EG, Chelnov VG, Pospelova TI, Babaeva TN, Mamaev AN, Momot AP, Kosinova MV, Shcherbakova NV, Leshina OA, Smirnova AS, Korolenko TS, Kuchin AA, Novoselov KP, Bulieva NB, Morozov SV, Perina FG, Kosacheva NB, Safuanova GSh, Galina GA, Yanturina NK, Saitova AR, Botvinovskiy VE, Timofeeva MA, Noskova EV, Konyashina NI, Shiller EE, Shuster AM, Kudlay DA, Borozinets AYu. Rezul'taty nablyudatel'nogo issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti preparata Oktofaktor. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. 2019; 6 (2): 30–47. Russian.
 35. Vdovin VV, Kosinova MV, Kalinina EV, Timofeeva MA, Mustafina GN, Rogov AV, Aslanyan KS, Duryagina SN, Lemazina EN, Svirin PV, Petrov VYu, Lavrent'eva IN, Shcherbakova NV, Shiller EE, Kudlay DA, Gapchenko EV, Markova OA, Borozinets AYu. Spetsifika molekuly moroktokoga al'fa: rezul'taty prospektivnogo mnogotsentrovogo nablyudatel'nogo issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti u podrostkov s gemofiliey A. *Pediatrics im. GN Speranskogo*. 2021; 100 (5): 159–169. Russian.