

Результаты проспективного наблюдения по применению концентрата фактора свертывания крови VIII (Октанат®) для индукции иммунологической толерантности у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А

Н.И. Зозуля¹, В.В. Вдовин², П.В. Свиринов², Т.А. Андреева³, Е.Э. Шиллер⁴, Н.И. Коняшина¹,
И.А. Лавриченко³, О.Э. Залепухина³, Н.И. Климова³, В.Н. Константинова³, О.А. Крашенинникова³,
В.Ю. Петров², Ф.Г. Перина⁵, Н.С. Осмульская⁶, А.В. Миронова⁷, Н.А. Попова⁸

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4; ²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, дом 1/9; ³Городской центр по лечению больных гемофилией, СПб ГБУЗ «Государственная поликлиника № 37»; Россия, 191186, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6; ⁴ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница»; Россия, 143009, Одинцово, бул. Любы Новоселовой, 6; ⁵ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32; ⁶ГБУЗ ОО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 644001, Омск, ул. Куйбышева, 77; ⁷ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница»; Россия, 614066, Пермь, ул. Баумана, 22; ⁸Детский онкогематологический центр ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 400138, Волгоград, ул. имени Землячки, 78

Контактные данные: Надежда Ивановна Зозуля zozulya.n@blood.ru

Актуальность. Индукция иммунологической толерантности (ИИТ) является единственным методом для элиминации ингибиторов у пациентов с гемофилией А. Показано, что ИИТ с применением концентрата фактора свертывания крови VIII (препарат Октанат®, компания Octapharma) эффективен для элиминации ингибиторов даже у пациентов с неблагоприятным прогнозом. Представлены промежуточные данные двух наблюдательных проспективных исследований по применению препарата Октанат® для ИИТ у пациентов в России.

Цели исследования. Первичной задачей явилась оценка эффективности ИИТ в когорте российских пациентов с ингибиторной формой гемофилии А. Вторичные задачи включали оценку времени до достижения успеха ИИТ и влияния терапии на клиническое течение заболевания.

Пациенты и методы. Пациенты любого возраста с гемофилией А и ингибиторами к фактору свертывания крови VIII $\geq 0,6$ Бетезда единиц (БЕ) получали различные режимы ИИТ (по решению лечащего врача) с применением препарата Октанат®.

Результаты. В анализ были включены 73 пациента. Окончательные результаты ИИТ были оценены у 63 больных, которые завершили исследование, из которых 56 (89 %) имели 1 фактор неблагоприятного прогноза и более для успеха ИИТ. Элиминация ингибиторов была достигнута у 77,1 % (37/48) пациентов с первичной ИИТ и у 71,4 % (45/63) всех больных с медианой 2,4 мес (диапазон – 0,0–27,4) для обеих групп. Полный успех был достигнут у 72,9 % (35/48) пациентов с первичной ИИТ с медианой 8,9 мес (диапазон – 2,4–28,0) и у 66,7 % (42/63) всех больных с медианой 10,5 мес (диапазон – 2,4–28,0). После полного или частичного успеха ИИТ рецидивов не зарегистрировано. Из пациентов с 1 фактором неблагоприятного прогноза и более 67,9 % достигли элиминации ингибиторов, в том числе 62,5 % достигли полного успеха.

Выводы. ИИТ с применением препарата Октанат® в реальных условиях является эффективным методом лечения, демонстрирует быстрый и устойчивый успех даже у пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами.

Ключевые слова: индукция иммунологической толерантности, гемофилия А, ингибитор, фактор свертывания крови VIII, Октанат

Для цитирования: Зозуля Н.И., Вдовин В.В., Свиринов П.В., Андреева Т.А., Шиллер Е.Э., Коняшина Н.И., Лавриченко И.А., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Константинова В.Н., Крашенинникова О.А., Петров В.Ю., Перина Ф.Г., Осмульская Н.С., Миронова А.В., Попова Н.А. Результаты проспективного наблюдения по применению концентрата фактора свертывания крови VIII (Октанат®) для индукции иммунологической толерантности у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):54–63.

Results of a prospective observation on the use of a coagulation factor concentrate VIII concentrate (Octanate®) for the induction of immunological tolerance in patients with an inhibitory form of hemophilia A

N.I. Zozulya¹, V.V. Vdovin², P.V. Svirin², T.A. Andreeva³, E.E. Shiller³, N.I. Konyashina¹, I.A. Lavrichenko³, O.E. Zalepukhina³, N.I. Klimova³, V.N. Konstantinova³, O.A. Krasheninnikova³, V.Yu. Petrov², F.G. Perina⁵, N.S. Osmulskaya⁶, A.V. Mironova⁷, N.A. Popova⁸

¹National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novy Zykovsky Proezd, Moscow, 125167, Russia; ²Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia; ³City Center for the Treatment of Hemophilia Patients, City Polyclinic № 37; 6 Gorokhovaya St., S.-Petersburg, 191186, Russia; ⁴Odintsovo Regional Hospital; 6 Lyuby Novoselovoy Blvd., Odintsovo, 143009, Russia; ⁵Regional Children's Clinical Hospital, 32 Serafimov Deryabinoy St., Yekaterinburg, 620149, Russia; ⁶Regional Pediatric Clinical Hospital; 77 Kuybysheva St., Omsk, 644001, Russia; ⁷Krai Pediatric Clinical Hospital, 22 Baumana St., Perm, 614066, Russia; ⁸Pediatric Oncohematological Center, Volgograd Regional Clinical Oncologic Dispensary; 78 Zemlyachki St., Volgograd, 400138, Russia

Relevance. Immune tolerance induction (ITI) is the only approach proven to eradicate inhibitors in hemophilia A patients. ITI with Octanate® (human VWF-stabilized FVIII) has been shown to be effective at eradicating inhibitors, even in poor-prognosis patients. Here we report interim data from two observational, prospective studies on the use of Octanate® for ITI in patients in Russia.

Purposes of research. The primary objective was to assess the efficacy of ITI. Secondary objectives included assessment of time to ITI success and inhibitor eradication.

Patients and methods. Patients of any age with any severity of hemophilia A and a FVIII inhibitor ≥ 0.6 BU/mL were eligible. The ITI regimen was at the discretion of the treating physician.

Results. The analysis included 73 patients. ITI outcomes were assessed in 63 patients who had completed the study, of whom 56 (89 %) had ≥ 1 poor prognostic factors. Inhibitor eradication was achieved by 77.1 % (37/48) of primary ITI patients and 71.4 % (45/63) of all patients, in a median of 2.4 months (range – 0.0–27.4) for both groups. Complete success was achieved by 72.9 % (35/48) of primary ITI patients in a median of 8.9 months (range – 2.4–28.0) and 66.7 % (42/63) of all patients in a median of 10.5 months (range – 2.4–28.0). No relapses were reported after complete or partial ITI success. Of the patients with ≥ 1 poor prognostic factors, 67.9 % achieved inhibitor eradication and 62.5 % complete success.

Conclusions. ITI with Octanate® in a real-world setting showed rapid and sustained success, even in patients with poor prognostic factors.

Key words: immune tolerance induction, hemophilia A, inhibitor, coagulation factor VIII, Octanate

For citation: Zozulya N.I., Vdovin V.V., Svirin P.V., Andreeva T.A., Shiller E.E., Konyashina N.I., Lavrichenko I.A., Zalepukhina O.E., Klimova N.I., Konstantinova V.N., Krasheninnikova O.A., Petrov V. Yu., Perina F.G., Osmulskaya N.S., Mironova A.V., Popova N.A. Results of a prospective observation on the use of a coagulation factor concentrate VIII concentrate (Octanate®) for the induction of immunological tolerance in patients with an inhibitory form of hemophilia A. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(2):54–63.

Информация об авторах

Н.И. Зозуля: д.м.н., заведующая отделом коагулопатий НМИЦ гематологии, e-mail: zozulya.n@blood.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>
 В.В. Вдовин: врач-гематолог высшей категории отделения гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: vdovin.v@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6616-4604>
 П.В. Сvirин: врач-гематолог высшей категории отделения гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: pavel_svirin@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8461-6077>
 Т.А. Андреева: к.м.н., врач-гематолог высшей категории, заведующая Городским центром по лечению больных гемофилией, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», e-mail: spbhemophilia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5649-325X>, SPIN-код: 8529-6758
 Е.Э. Шиллер: врач высшей категории, врач клинико-диагностической лаборатории Одинцовской областной больницы, e-mail: k.shiller@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0434-6474>
 Н.И. Коняшина: к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики высшей категории НМИЦ гематологии, e-mail: konyashinan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3671-5166>
 И.А. Лавриченко: врач высшей категории СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», e-mail: spbhemophilia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1483-7704>
 О.Э. Залепухина: врач высшей категории СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», e-mail: spbhemophilia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6220-7870>
 Н.И. Климова: врач высшей категории СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», e-mail: spbhemophilia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0713-6050>
 В.Н. Константинова: к.м.н., врач высшей категории СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», e-mail: spbhemophilia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0452-0145>
 О.А. Крашенинникова: врач второй категории СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», e-mail: spbhemophilia@mail.ru
 В.Ю. Петров: д.м.н., врач-гематолог высшей категории отделения гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: petrovhemcentr@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4583-1137>
 Ф.Г. Перина: врач-гематолог высшей категории ГАУЗ СО «Областная клиническая больница № 1», главный специалист по гемофилии Свердловской области, e-mail: perinafg@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3531-1664>
 Н.С. Осмульская: заведующая гематологическим отделением БУЗ Омской области «Областная детская клиническая больница», главный внештатный детский специалист гематолог Минздрава Омской области, e-mail: naosm@mail.ru
 А.В. Миронова: к.м.н., врач-гематолог высшей категории ГБУЗ Пермского края «Краевая детская клиническая больница», e-mail: raraver@inbox.ru
 Н.А. Попова: врач высшей категории Волгоградского областного клинического онкологического диспансера, главный внештатный специалист онколог-гематолог Минздрава Волгоградской области, e-mail: naropova753@gmail.com

Information about the authors

N.I. Zozulya: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Coagulopathy Department at the National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia, e-mail: zozulya.n@blood.ru; http://orcid.org/0000-0001-7074-0926
V.V. Vdovin: Hematologist of Superior Category of Hematological Department Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: vdovin.v@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-6616-4604
P.V. Svirin: Hematologist of Superior Category of Hematological Department Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: pavel_svirin@inbox.ru; https://orcid.org/0000-0002-8461-6077
T.A. Andreeva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Head of the City Center for the Treatment of Hemophilia Patients, City Polyclinic № 37, e-mail: spbhemophilia@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-5649-325X, SPIN-code: 8529-6758
E.E. Shiller: Physician of Superior Category, Physician of Clinical and Diagnostic Laboratory of Odintsovo Regional Hospital, e-mail: k.shiller@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-0434-6474
N.I. Konyashina: Cand. of Sci. (Med.), Physician of Superior Category, Physician of Clinical Laboratory Diagnostics National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, e-mail: konyashinan@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-3671-5166
I.A. Lavrichenko: Physician of Superior Category City Polyclinic № 37, e-mail: spbhemophilia@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-1483-7704
O.E. Zalepukhina: Physician of Superior Category City Polyclinic № 37, e-mail: spbhemophilia@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-6220-7870
N.I. Klimova: Physician of Superior Category City Polyclinic № 37, e-mail: spbhemophilia@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-0713-6050
V.N. Konstantinova: Physician of Superior Category City Polyclinic № 37, e-mail: spbhemophilia@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-0452-0145
O.A. Krasheninnikova: Physician of Second Category City Polyclinic № 37, e-mail: spbhemophilia@mail.ru
V.Yu. Petrov: Dr. of Sci. (Med.), Hematologist of Superior Category of Hematological Department Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: petrovhemcentr@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-4583-1137
F.G. Perina: Hematologist of Superior Category Regional Clinical Hospital No. 1, Chief Medical Officer in hemophilia of Sverdlovsk region, e-mail: perinafg@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-3531-1664
N.S. Osmulskaya: Head of Hematological Department of Regional Pediatric Clinical Hospital, Chief Freelance Pediatric Hematologist of the Ministry of Health of Omsk region, e-mail: naosm@mail.ru
A.V. Mironova: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of Superior Category Krai Pediatric Clinical Hospital, e-mail: papaver@inbox.ru
N.A. Popova: Physician of Superior Category Volgograd Regional Clinical Oncologic Dispensary, Chief Freelance Oncologist-Hematologist of the Ministry of Health of Volgograd region, e-mail: napopova753@gmail.com

Вклад авторов

Н.И. Зозуля, В.В. Вдовин, П.В. Свиринов, Т.А. Андреева, Е.Э. Шиллер, Н.И. Конышина, И.А. Лавриченко, О.Э. Залепухина, Н.И. Климова, В.Н. Константинова, О.А. Крашенинникова, В.Ю. Петров, Ф.Г. Перина, Н.С. Осмульская, А.В. Миронова, Н.А. Попова: сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, научная редакция статьи

Authors' contributions

N.I. Zozulya, V.V. Vdovin, P.V. Svirin, T.A. Andreeva, E.E. Shiller, N.I. Konyashina, I.A. Lavrichenko, O.E. Zalepukhina, N.I. Klimova, V.N. Konstantinova, O.A. Krasheninnikova, V.Yu. Petrov, F.G. Perina, N.S. Osmulskaya, A.V. Mironova, N.A. Popova: data collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, scientific edition of the article

Благодарность

Мы благодарим всех со-исследователей и пациентов, принимавших участие в исследованиях.

Thanks

We thank all co-researchers and patients who participated in the studies.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Развитие ингибиторов к фактору свертывания крови VIII (FVIII) остается наиболее серьезным осложнением в лечении гемофилии А, при этом антитела возникают примерно у 30 % ранее нелеченых пациентов [1, 2]. Присутствие ингибиторов затрудняет поддержание остаточной активности FVIII, достаточной для предотвращения кровотечения, а стандартная терапия концентратами FVIII для купирования кровотечений становится неэффективной [1, 3]. Появление ингибиторов сопряжено с повышением смертности, инвалидизации и значительным увеличением стоимости лечения данной когорты пациентов [3, 4].

Индукция иммунологической толерантности (ИИТ) является единственной клинически доказанной стратегией удаления ингибиторов и является, согласно зарубежным и Национальным клиническим рекомендациям по лечению гемофилии, терапией 1-й линии при появлении антител к FVIII [5–8], позволяющей восстановить эффективную заместительную терапию концентратами FVIII [9]. Неблагоприятные прогностические факторы для успеха ИИТ включа-

ют возраст ≥ 7 лет при начале ИИТ, интервал ≥ 2 лет с момента диагностики ингибиторов до начала ИИТ, титр ингибиторов ≥ 10 Бетезда единиц (БЕ) при старте терапии и предшествующие неэффективные попытки достижения толерантности [10, 11]. Результаты ИИТ также могут быть связаны с типом препарата для проведения высокодозной терапии, при этом некоторые исследования показали повышение частоты успеха достижения толерантности у пациентов, получавших лечение плазматическими препаратами FVIII, содержащими фактор Виллебранда (pdFVIII/vWF), чем у больных, получавших лечение рекомбинантным FVIII (rFVIII) [12–14].

В данной статье представлен клинический опыт проведения ИИТ с использованием одного pdFVIII/vWF (Октанат®) у 73 пациентов с гемофилией А и ингибиторами к FVIII. Данные получены в рамках наблюдения российских пациентов в международном проспективном исследовании ObsITI [10] и российском исследовании ITI-01 [11]. В промежуточном анализе исследования ObsITI 70,8 % (34/48) пациентов, которые получали лечение препаратом Октанат® для

элиминации ингибитора, достигли полного успеха, определяемого как достижение 3 лабораторных критериев: титр ингибитора $< 0,6$ БЕ, нормализация восстановления FVIII ≥ 66 % и периода полувыведения FVIII ≥ 6 ч [10]. Высокий показатель успешности ИИТ был достигнут несмотря на то, что 83,3 % больных имели хотя бы 1 фактор риска для неблагоприятного прогноза ИИТ [10].

Методы

Дизайн клинических исследований и пациенты

Общий дизайн клинического исследования ObsITI был описан W. Kreuz et al. [10]. Исследование ITI-01 имеет тот же дизайн, но включает только пациентов из России, получавших препараты pdFVIII/vWF: Октанат® или Вилате®. В настоящем анализе приводятся данные по 73 больным из России, которые получали лечение в обоих исследованиях с применением препарата Октанат® в период с 5 декабря 2005 г. по 10 января 2019 г.

Исследования координировались ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва) и были одобрены его локальным этическим комитетом.

Исследования включали пациентов мужского пола любого возраста с гемофилией А и титром ингибиторов к FVIII $\geq 0,6$ БЕ или титром $< 0,6$ БЕ, но с пониженным восстановлением FVIII или укорочением периода полувыведения менее 6 ч. Участники могли получать высокодозную терапию препаратом Октанат® впервые или как 2-ю линию терапии в случае неуспешной предыдущей попытки с применением другого препарата. Все пациенты подписали информированное согласие и соблюдали протокол исследований.

Титр ингибитора к FVIII, периоды восстановления и полувыведения FVIII измеряли в локальных лабораториях с использованием стандартных методов [10]. Титры ингибитора к FVIII измеряли 1–2 раза в месяц с использованием метода Бетезда с модификацией по Неймеген [15]. Восстановление FVIII определяли путем измерения активности FVIII в плазме крови перед очередным введением препарата и через 30 мин после инфузии. Период полувыведения FVIII определяли путем измерения активности FVIII в плазме крови перед введением препарата, через 30 мин и через 1, 2, 4, 8, 12 или 24 ч после инфузии FVIII. Первое определение периода полувыведения FVIII проводили при достижении титра ингибитора $< 0,6$ БЕ. Окончательное определение периода полувыведения выполняли после перевода пациента на профилактический режим введения препарата с соблюдением отмывочного периода в 48–72 ч.

Рекомендованным вариантом проведения ИИТ был Боннский протокол [16], однако окончательный выбор режима проведения иммунотолерантной терапии оставался за лечащим врачом пациента. Допускалась конверсия больных с препарата Октанат® на альтернативные препараты и протоколы проведения ИИТ. В этом случае участники включались в анализ до перевода с препарата Октанат®. Пациенты, которые перешли с другого препарата на Октанат® во время исследования, не были включены в анализ, включались только больные, кото-

рые завершили ИИТ. Завершение ИИТ было определено как полный успех или завершение 36-месячного периода наблюдения, или прекращение исследования исследователем. Участники, выбывшие из наблюдения, были исключены из анализа.

Для купирования возникающих кровотечений, а также с профилактической целью допускалось дополнительное применение препаратов шунтирующего действия при титре ингибитора к FVIII ≥ 2 БЕ.

Успех ИИТ определялся по 3 международно признанным критериям: устранение ингибиторов (титр ингибитора $< 0,6$ БЕ); нормализация восстановления FVIII (≥ 66 % от нормы); нормализация периода полувыведения FVIII (≥ 6 ч) [17]. Полный успех был определен как достижение всех 3 критериев, частичный успех — как достижение 2 из 3 критериев и частичный ответ — как достижение одного из критериев. Пациенты с исходно высоким титром ингибитора при снижении последнего до < 5 БЕ при завершении исследования, но не достигшие ни одного из критериев эффективности, были определены как пациенты с частичной неэффективностью ИИТ. Все остальные участники, которые завершили период наблюдения ИИТ в 36 мес, но не соответствовали ни одному из критериев успеха ИИТ, были определены как пациенты с неэффективностью ИИТ. Участники, которые вышли из исследования по административным причинам, также были определены как пациенты с неэффективностью ИИТ.

Количество и тяжесть эпизодов кровотечения (ЭК), использование препаратов шунтирующего действия и нежелательные явления регистрировались в течение всего периода наблюдения.

Статистический анализ был выполнен с использованием SAS® для Windows (версия 9.3 или выше). Описательные статистические данные представлены для непрерывных и категориальных данных. Данные для основных анализов стратифицированы по типу ответа на лечение: высокий ответ (пациенты с титром ингибитора ≥ 5 БЕ) и низкий ответ (больные с максимальным титром ингибитора < 5 БЕ) [18].

Результаты

Характеристики пациентов

По состоянию на 10 января 2019 г. 63 (40 — в исследовании ObsITI и 23 — в ITI-01) из 73 пациентов в обоих исследованиях завершили участие в наблюдении (т. е. достигли полного успеха, завершили наблюдение в течение 36 мес или прекратили участие в исследовании). Шестнадцать (25,4 %) из 63 больных прекратили участие в исследовании досрочно, большинство из них из-за недостаточного терапевтического ответа ($n = 10$). Из 63 пациентов у 21 (33,3 %) имелся семейный анамнез наличия гемофилии А и в 9,5 % (2/21) случаев — семейный анамнез наличия ингибиторов. Демографические характеристики пациентов и исходные характеристики представлены в табл. 1. Из пациентов в исследовании ObsITI 80 % (32/40) имели тяжелую гемофилию А, а 20 % (8/40) страдали гемофилией А средней тяжести. В исследовании ITI-01 исходная тяжесть гемофилии А не протоколировалась.

Таблица 1. Демографические данные пациентов и исходные клинические характеристики

Table 1. Patient demographics and baseline clinical characteristics

Параметр Parameter	Пациенты с низким ответом Low responders (n = 15)	Пациенты с высоким ответом High responders (n = 48)	Все участники All participants (n = 63)
Раса Race			
европеоидная, n (%) caucasian, n (%)	15 (100)	45 (93,8)	60 (95,2)
монголоидная, n (%) asian, n (%)	0 (0)	1 (2,1)	1 (1,6)
другая, n (%) other, n (%)	0 (0)	2 (4,2)	2 (3,2)
Возраст при обнаружении ингибиторов (годы), медиана (диапазон) Age at inhibitor detection (years), median (range)	11,18 (1,01–44,21)	2,80 (0,63–56,69)	3,32 (0,63–56,69)
Возраст при начале ИИТ (годы), медиана (диапазон) Age at start of ITI (years), median (range)	20,71 (1,29–56,91)	6,54 (0,82–58,82)	8,26 (0,82–58,82)
дети (< 18 лет)/взрослые (≥ 18 лет) children (< 18 years)/adults (≥ 18 years)	7/8	34/14	41/22
Предыдущее лечение ИИТ, n (%) Previous ITI treatment, n (%)			
да/yes	1 (6,7)	14 (29,2)	15 (23,8)
нет/no	14 (93,3)	34 (70,8)	48 (76,2)
Титр ингибиторов перед началом ИИТ, БЕ, медиана (диапазон) Inhibitor titer at ITI start, BU, median (range)	0,6 (0,0–3,9)	23,0 (0,3–9736,0)	16,2 (0,0–9736,0)
≥ 2 года между обнаружением ингибиторов и началом ИИТ, n (%) ≥ 2 years between inhibitor detection and start of ITI, n (%)	9 (60,0)	30 (62,5)	39 (61,9)
Возраст ≥ 7 лет перед началом ИИТ, n (%) Age ≥ 7 years at ITI start, n (%)	11 (73,3)	23 (47,9)	34 (54,0)
Титр ингибиторов ≥ 10 БЕ перед началом ИИТ, n (%) Inhibitor titer ≥ 10 BU/mL at start of ITI, n (%)	0 (0)	41 (85,4)	41 (65,1)
Пациенты с ≥ 1 неблагоприятным прогностическим фактором, n (%) Patients with ≥ 1 poor prognostic factor, n (%)	11 (73,3)	45 (93,7)	56 (88,9)
Неблагоприятные прогностические факторы на пациента, n (%) Poor prognostic factors per patient, n (%)			
0	4 (26,7)	3 (6,3)	7 (11,1)
1	2 (13,3)	12 (25,0)	14 (22,2)
2	8 (53,3)	11 (22,9)	19 (30,2)
3	1 (6,7)	14 (29,2)	15 (23,8)
4	0 (0)	8 (16,7)	8 (12,7)

Примечание. * – предыдущая неэффективность ИИТ является неблагоприятным прогностическим фактором для результата ИИТ.

Note. * – prior ITI failure is a poor prognostic factor for ITI outcome.

Из 63 пациентов 15 (24 %) в прошлом потерпели неудачу с ИИТ, включая 29 % (14/48) больных с высоким ответом. При анализе наличия неблагоприятных прогностических факторов для успеха достижения толерантности (предыдущая неэффективность при ИИТ, ≥ 2 лет между диагностикой ингибитора и началом ИИТ, возраст ≥ 7 лет на момент начала ИИТ и титр ингибитора ≥ 10 БЕ в начале ИИТ) 89 % (56/63) всех пациентов и 94 % (45/48) больных с высоким ответом имели, по крайней мере, ≥ 1 фактор риска для неблагоприятного прогноза ИИТ. Из 52 пациентов с информацией о типе мутации гена *F8* 96,2 % (50/52) больных были классифицированы как имеющие мутацию высокого риска (инверсия интрона 22 или интрона 1, нонсенс-мутации, большие делеции, небольшие делеции/вставки), в то время как 2 пациента были классифицированы как имеющие мутации низкого риска (миссенс-мутации). При этом 50 % (26/52) идентифицированных мутаций были инверсиями интрона 22, что характерно для тяжелой формы гемофилии А (рис. 1).

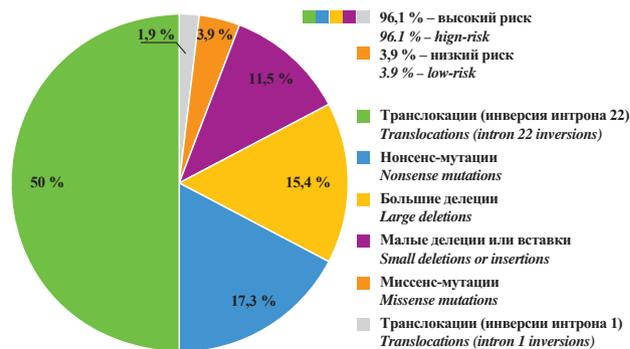


Рис. 1. Анализ мутации гена *F8*, n = 52. Высокий риск: транслокации, нонсенс-мутации, большие делеции, малые делеции/вставки. Низкий риск: миссенс-мутации

Fig. 1. *F8* gene mutation risk analysis, n = 52. High-risk: translocations, nonsense mutations, large deletions, small deletions/insertions. Low-risk: missense mutations

Пациенты с низким ответом (15/15) получали начальную среднюю (диапазон) суточную дозу препарата 100,0 (26,3–285,7) МЕ/кг массы тела в сутки.

Большинство больных с высоким титром ингибитора (70,8 % (34/48)) получали ИИТ по высокодозному протоколу с медианой начальной суточной дозы 262,9 (153,9–363,4) МЕ/кг массы тела. Другие 29,2 % (14/48) пациентов с высоким ответом получали лечение по промежуточному протоколу с медианой начальной дозы 98,1 (31,8–141,2) МЕ/кг массы тела в сутки. Частота введения препарата варьировалась с интервалами от 12 до 48 ч.

Результаты индукции иммунологической толерантности

Элиминация ингибиторов была достигнута у 71,4 % (45/63) пациентов с медианой (диапазон) 2,4 (0,0–27,4) мес (рис. 2); у 57 % (36/63) больных нормализация восстановления FVIII была зарегистрирована через 6 мес и у 68 % (43/63) – через 12 мес. Полный успех был достигнут у 66,7 % (42/63) всех пациентов с медианой (диапазон) 10,5 (2,4–28,0) мес (см. рис. 2). Рецидивов после достижения полного или частичного успеха ИИТ зарегистрировано не было.

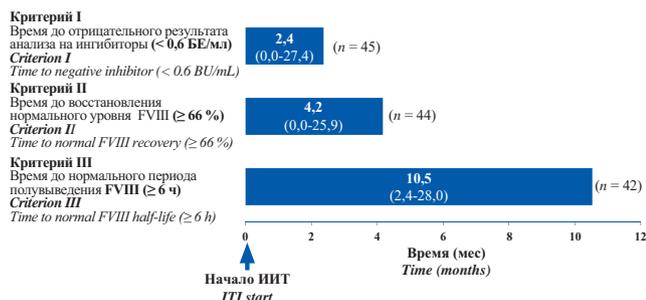


Рис. 2. Медиана (диапазон) времени до достижения результатов ИИТ, мес

Fig. 2. Median (range) time to achievement of ITI outcomes, months

Из пациентов, прошедших первичную ИИТ, элиминация ингибиторов была достигнута у 77,1 % (37/48) с медианой 2,4 мес (диапазон – 0,0–27,4). Полный успех наблюдался у 72,9 % (35/48) больных с первичной ИИТ с медианой 8,9 мес (диапазон – 2,4–28,0). Временные параметры достижения результатов ИИТ представлены в табл. 2.

Элиминация ингибиторов была достигнута у 67,9 % (38/56) пациентов, по крайней мере, с одним неблагоприятным прогностическим фактором. Совокупное влияние неблагоприятных прогностических факторов на результат ИИТ показано на рис. 3. Частота полного успеха у пациентов с 0, 1 или 2 неблагоприятными прогностическими факторами составила 100; 78,6 и 78,9 % соответственно.

Частота кровотечений при проведении индукции иммунологической толерантности

Из 63 пациентов у 47 (74,6 %) отмечались в общей сложности 664 ЭК в период между началом ИИТ и окончанием наблюдения. Из 664 ЭК 29 % (n = 192) были легкими, 58 % (n = 386) – умеренными, а 13 % (n = 86) – тяжелыми. Наиболее часто возникали кровоизлияния в суставы: 216/664 (32,5 %) гемартрозов коленных суставов и 130/664 (19,6 %) гемартрозов

Таблица 2. Результаты ИИТ

Table 2. Achievement of ITI outcomes

Результат Outcome	Пациенты, достигшие результата, n (%) Patients achieving outcome, n (%)		
	пациенты с низким ответом, n (%) low responders	пациенты с высоким ответом, n (%) high responders	все участники, n (%) all participants
Все участники All participants	15	48	63
первичная ИИТ primary ITI	14	34	48
Полный успех Complete success	14 (93,3)	28 (58,3)	42 (66,7)
первичная ИИТ primary ITI	13 (92,9)	22 (64,5)	35 (72,9)
Частичный успех Partial success	1 (6,7)	1 (2,1)	2 (3,2)
первичная ИИТ primary ITI	1 (7,1)	1 (2,9)	2 (4,2)
Частичный ответ Partial response	0 (0)	1 (2,1)	1 (1,6)
первичная ИИТ primary ITI	–	0 (0)	0 (0)
Частичная неэффективность Partial failure	0 (0)	2 (4,2)	2 (3,2)
первичная ИИТ primary ITI	–	2 (5,9)	2 (4,2)
Неэффективность ИИТ ITI failure	0 (0)	16 (33,3)	16 (25,4)
первичная ИИТ primary ITI	–	9 (26,5)	9 (18,8)

голеностопных суставов. Среднее количество кровотечений на 1 пациента составляло 10,5, а медиана – 4 (диапазон – 0–98) (табл. 3). Большинство кровотечений произошло в период между началом ИИТ и достижением I критерия (снижение титра ингибитора < 0,6 БУ). Среднемесячная частота кровотечений после достижения отрицательного титра ингибитора снизилась более чем в 10 раз, в среднем с 0,60 для всех пациентов в начале ИИТ до 0,04 после снижения титра ингибитора < 0,6 БУ, в том числе и у больных с неблагоприятными прогностическими факторами (рис. 4). После достижения нормализации восстановления (критерий II) и периода полувыведения (критерий III) FVIII не было зарегистрировано значительного дальнейшего снижения частоты развития кровотечений. Вследствие уменьшения частоты кровотечений ежемесячная частота дополнительного применения препаратов шунтирующего действия снизилась со среднего значения 4,09 для всех пациентов между началом ИИТ и достижением критерия I до среднего 0,59 между достижением критерия I и критерия II. К концу периода наблюдения средняя ежемесячная частота применения препаратов шунтирующего действия составила 0,01 для всех пациентов (рис. 5).

Снижение дозы до профилактической

Пациентам, у которых был достигнут полный успех ИИТ, доза концентрата FVIII постепенно снижалась

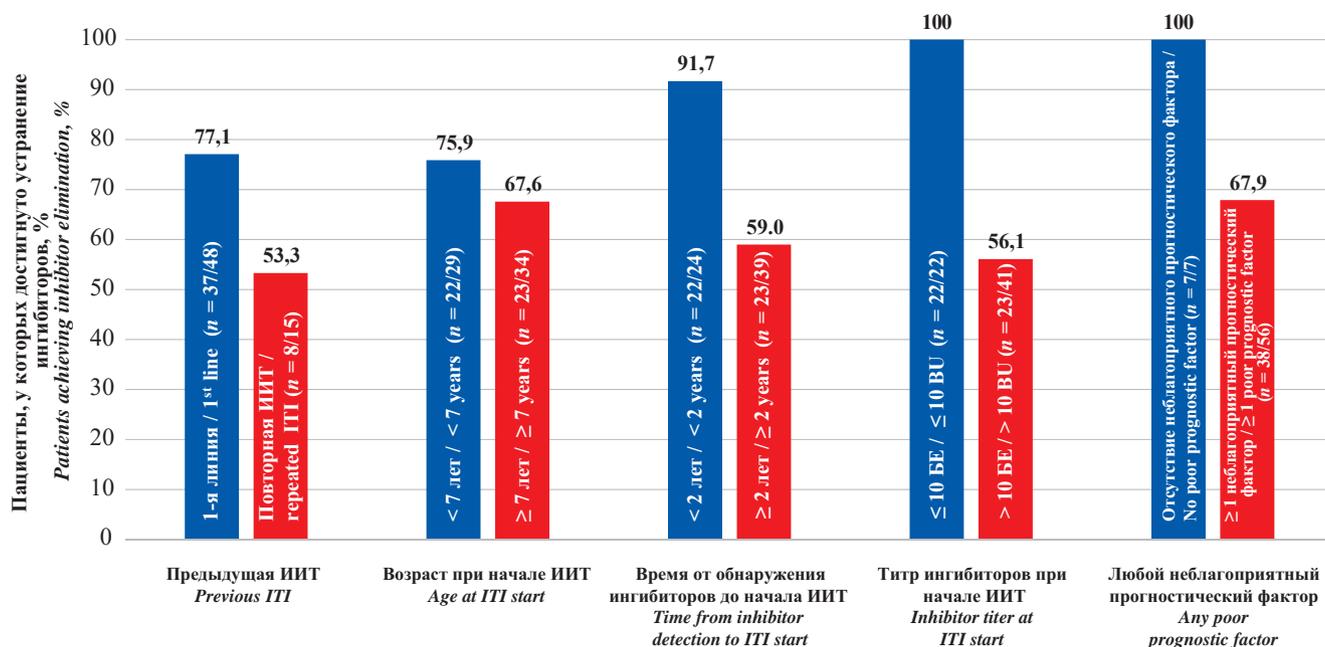


Рис. 3. Результаты ИИТ в зависимости от наличия неблагоприятных прогностических факторов

Fig. 3. Percentage of patients achieving inhibitor eradication per poor prognostic factor

Таблица 3. Количество ЭК от начала ИИТ до достижения критерия I, от I до II, от II до III, от III до конца исследования и от начала ИИТ до конца исследования

Table 3. Number of bleeding episodes from ITI start to criterion I, from I to II, from II to III, from III to study end, and from ITI start to study end

Параметр / Parameter	Число пациентов / Number of patients	Среднее количество ЭК на 1 пациента / Average number of bleeding episodes per 1 patient	Медиана (диапазон) / Median (range)
От начала ИИТ до достижения критерия I / ITI start to achievement of criterion I	63	9,2 (19,1)	2 (0–98)
От достижения критерия I до достижения критерия II / Achievement of criterion I to achievement of criterion II	45	0,2 (0,8)	0 (0–4)
От достижения критерия II до достижения критерия III / Achievement of criterion II to achievement of criterion III	44	0,5 (1,1)	0 (0–5)
От достижения критерия III до конца исследования / Achievement of criterion III to study end	42	1,2 (2,1)	0 (0–8)
От начала ИИТ до окончания исследования / ITI start to study end	63	10,5 (18,9)	4 (0–98)

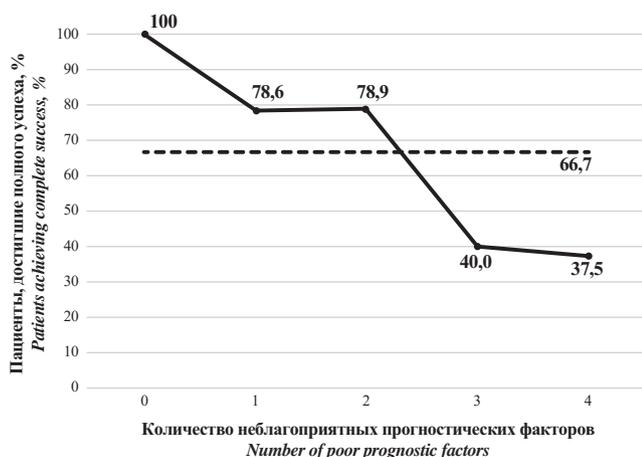


Рис. 4. Частота неблагоприятных прогностических факторов и результат ИИТ

Fig. 4. Frequency of poor prognostic factors and ITI outcome

до стандартной профилактической дозы. Среднее время до начала профилактики составило 21,0 (медиана – 19,8; диапазон – 9,0–44,3) мес.

Безопасность

В популяцию для оценки безопасности были включены все пациенты (n = 73), получавшие лечение препаратом Октанат®. Из них у 37 (50,7 %) больных были зарегистрированы 237 возникших во время лечения нежелательных явлений/инфекций. Из 237 нежелательных явлений 234 были признаны инфекциями, в том числе инфекции дыхательных путей (n = 25), озноб (n = 80). Были зарегистрированы 4 возникших во время лечения серьезных нежелательных явления, все из которых были сочтены «не связанными» или «маловероятно связанными» с исследуемым препаратом. Все они разрешились (табл. 4).

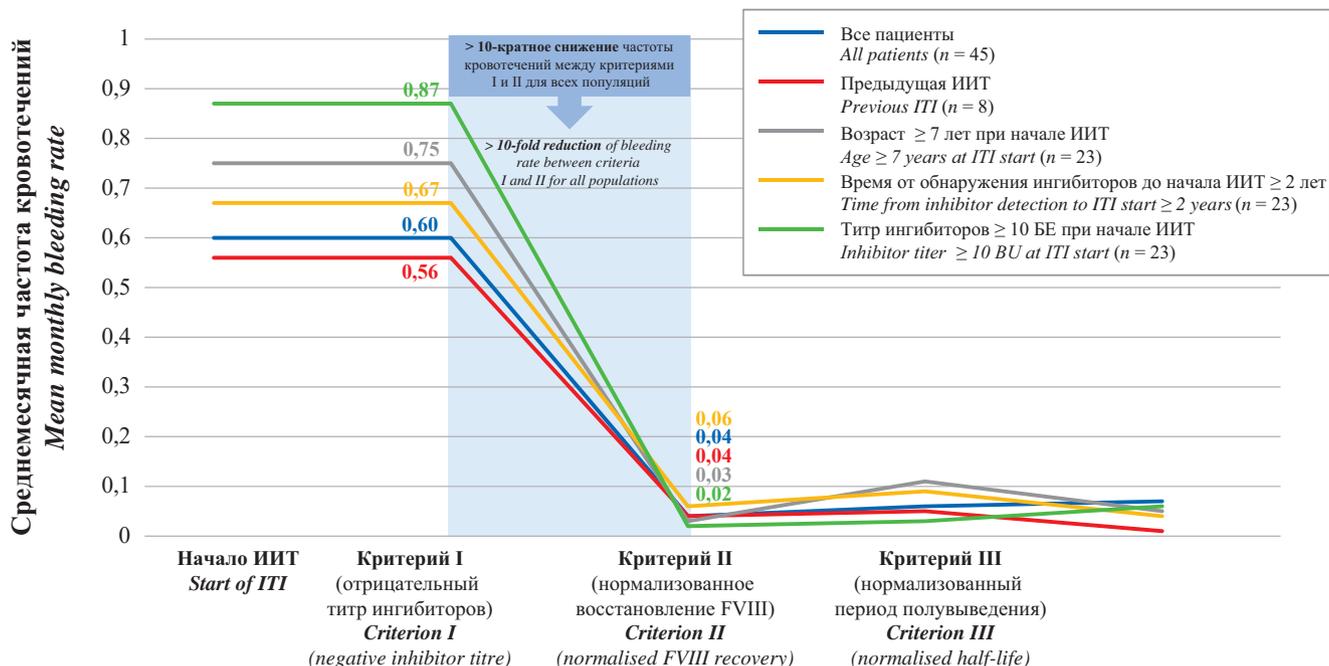


Рис. 5. Частота кровотечений до ИИТ и после достижения критериев I, II и III

Fig. 5. Bleeding rates before ITI and after achievement of criteria I, II and III

Обсуждение

В настоящем анализе сообщается о результатах ИИТ для 63 пациентов, большинство из которых имели неблагоприятный прогноз, получавших лечение препаратом Октанат® в рамках проспективного наблюдения по протоколам исследований ObsITI и ITI-01 в России.

Из пациентов, прошедших первичную ИИТ, 77,1 % достигли элиминации ингибиторов с медианой в 2,4 мес, а 72,9 % – полного успеха с медианой в 8,9 мес. После элиминации ингибиторов частота развития кровотечений значительно снизилась. Эти результаты согласуются с результатами международного наблюдательного исследования по оценке эффективности ИИТ при лечении различными концентратами FVIII [10] и коррелируют с результатами других исследований, в которых использовались определения Международного семинара ИИТ для успеха достижения толерантности [17, 19–21]. Частота достижения полного успеха в других исследованиях варьировалась от 50,9 % в популяции пациентов с различными титрами ингибиторов, получавших концентраты FVIII средней степени очистки, до 69,7 % у больных с высоким титром ингибитора, но не имеющих неблагоприятных прогностических факторов, получавших терапию rFVIII [21, 22]. В настоящем анализе, где 66,7 % всех пациентов достигли полного успеха, показатели успеха составили 100; 78,6 и 78,9 % у больных с 0, 1 и 2 неблагоприятными прогностическими факторами успеха ИИТ соответственно.

Ни у одного пациента не было рецидивов в течение 12 мес после достижения полного успеха, что может быть обусловлено крайне медленным постепенным

снижением дозы и переводом больного на профилактику с применением препарата FVIII. Частота рецидивов в других опубликованных исследованиях [19–23] варьировалась от отсутствия рецидивов в течение 3-летнего периода наблюдения [20] до 12,8 % рецидивов в течение 12 мес в различных группах пациентов [23], получавших как pdFVIII/vWF, так и rFVIII.

Частота полного успеха при использовании препарата Октанат® была выше у пациентов, получавших первичную ИИТ, по сравнению со 2-й и последующими попытками проведения иммунотолерантной терапии (72,9 % против 46,7 %) и у больных с низким титром ингибитора по сравнению с пациентами с высоким ответом (93,3 % против 58,3 %). Эти данные согласуются с общими данными исследования ObsITI [10] и другими опубликованными данными [20–22, 24].

Время достижения полного успеха в настоящем наблюдении (медиана – 10,5 мес, диапазон – 2,4–28) сопоставимо со средней продолжительностью успешной ИИТ (медиана – 8,1 мес, диапазон – 1,0–11,9) с применением другого концентрата pdFVIII/vWF [25]. Также полученные нами данные коррелируют с опубликованными ранее результатами международных исследований по проведению ИИТ, в которых пациенты, получавшие концентраты pdFVIII/vWF в качестве 1-й линии иммунотолерантной терапии, достигли полного успеха в 63,4 % случаев (26/41) и в 36,8 % (7/19) при повторной ИИТ с общей медианой времени достижения успеха 19 мес (диапазон – 3–56) [20]. В исследовании рекомбинантного гибридного препарата FVIII с удлинённым периодом полужизни за счет присоединения Fc-фрагмента иммуноглобулина у 4/7 (58,3 %) больных, получавших

Таблица 4. Возникшие во время лечения серьезные нежелательные явления на препарат/инфекции (популяция для оценки безопасности, n = 73)
Table 4. Treatment-emergent serious adverse drug reactions/infections (safety population, n = 73)

Нежелательное явление на препарат/инфекция <i>Adverse drug reaction/infection</i>	n	Интенсивность <i>Intensity</i>	Исход <i>Outcome</i>	Причинно-следственная связь <i>Causality</i>
Инфекция, связанная с устройством <i>Device related infection</i>	2	Умеренная <i>Moderate</i> (n = 2)	Пациенты выздоровели, явление разрешилось <i>Recovered, resolved</i> (n = 2)	Не связано <i>Not related</i> (n = 1) Маловероятная связь <i>Unlikely</i> (n = 1)
Пневмония <i>Pneumonia</i>	1	Тяжелая <i>Severe</i>	Пациент выздоровел, явление разрешилось <i>Recovered, resolved</i>	Не связано <i>Not related</i>
Удаление центрального венозного катетера <i>Central venous catheter removal</i>	1	Легкая <i>Mild</i>	Пациент выздоровел, явление разрешилось <i>Recovered, resolved</i>	Не связано <i>Not related</i>

первичную ИИТ, был достигнут отрицательный титр ингибиторов с медианой времени 6,4 мес (диапазон – 0,9–14,7) [19]. При повторных попытках ИИТ 7/12 (58,3 %) пациентов достигли отрицательного титра ингибиторов с медианой 3,2 мес (диапазон – 0,7–15,6). В настоящем исследовании у 37/48 (77,1 %) больных при первичной ИИТ и у 8/15 (53,3 %) пациентов при повторной ИИТ была достигнута элиминация ингибиторов с общей медианой времени 2,4 мес (диапазон – 0,0–27,4).

Профиль безопасности в текущем исследовании соответствовал известному профилю безопасности препарата и соответствовал аналогичным исследованиям, где нежелательные явления не были зарегистрированы или отмечались в незначительном количестве (многие из них были связаны с венозным доступом) [26, 27].

Публикуя полученные результаты, мы понимаем, что ограничением этого анализа является потенциальная неоднородность режимов лечения, присущая реальной клинической практике. Однако, по нашему мнению, немаловажным является возможность проведения долгосрочного анализа в этнически однородной когорте пациентов одной страны, что

является практически невозможным при проведении международных исследований. Также положительными сторонами анализа являются проспективный набор участников, большой объем выборки и длительный период последующего наблюдения, а также широкие критерии включения, которые охватывают все возрасты, благоприятные и неблагоприятные прогностические факторы, а также первичную и повторную ИИТ. Реальные условия сбора данных являются еще одним преимуществом, отражающим важный источник доказательств для принятия будущих решений. И, наоборот, применение согласованных международных критериев анализа делает данные более ценными для сравнения с другими исследованиями.

Заключение

ИИТ с применением препарата Октанат® в реальных условиях в России продемонстрировала возможность достижения быстрого и устойчивого успеха даже у пациентов с несколькими неблагоприятными прогностическими факторами. Настоящий анализ демонстрирует сохраняющуюся актуальность проведения ИИТ для самых тяжелых пациентов с гемофилией А, осложненной ингибиторами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rocino A., Franchini M., Coppola A. Treatment and prevention of bleeds in haemophilia patients with inhibitors to factor VIII/IX. *J Clin Med* 2017;6. doi: 10.3390/jcm6040046.
- Garagiola I., Palla R., Peyvandi F. Risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A. *Thromb Res* 2018;168:20–7. doi: 10.1016/j.thromres.2018.05.027.
- Walsh C.E., Jimenez-Yuste V., Auerswald G., Grancha S. The burden of inhibitors in haemophilia patients. *Thromb Haemost* 2016;116:S10–7. doi: 10.1160/TH16-01-0049.
- Di Minno M.N., Di Minno G., Di Capua M., Cerbone A.M., Coppola A. Cost of care of haemophilia with inhibitors. *Haemophilia* 2010;16:e190–201. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02100.x.
- Giangrande P.L.F., Hermans C., O'Mahony B., de Kleijn P., Bedford M., Batorova A., Blatný J., Jansone K.; European Haemophilia Consortium (EHC) and the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD). European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:66. doi: 10.1186/s13023-018-0800-z.
- Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Полянская Т.Ю., Свирин П.В., Мамаев А.Н., Галстян Г.М. Национальные клинические рекомендации по лечению гемофилии. [Электронный ресурс]: <http://www.cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/104>. [Zozulya N.I., Kumszkova M.A., Polyanskaya T.Yu., Svirin P.V., Mamaev A.N., Galstyan G.M. National clinical guidelines for the treatment of hemophilia. [Electronic resource]: <http://www.cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/104> (In Russ.)].
- Valentino L.A., Kempton C.L., Kruse-Jarres R., Mathew P., Meeks S.L., Reiss U.M., International Immune Tolerance Induction Study, Investigators. US Guidelines for immune tolerance induction in patients with haemophilia a and inhibitors. *Haemophilia* 2015;21:559–67. doi: 10.1111/hae.12730.
- Collins P., Chalmers E., Alamelu J., Hay C., Liesner R., Makris M., Mathias M., Payne J., Rangarajan S., Richards M., Talks K., Tunstall O., Williams M., Hart D.P. First-line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: A protocol from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Inhibitor and Paediatric Working Parties. *Haemophilia* 2017;23:654–9. doi: 10.1111/hae.13264.
- Santagostino E., Young G., Escuriola Ettingshausen C., Jimenez-Yuste V., Carcao M. Inhibitors: a need for eradication? *Acta Haematol* 2019;141:151–5. doi: 10.1159/000495454.
- Kreuz W., Escuriola Ettingshausen C., Vdovin V., Zozulya N., Plyushch O., Svirin P., Andreeva T., Bubanska E., Campos M., Benedik-Dolnicar M., Jimenez-Yuste V., Kitanovski L., Klukowska A., Momot A., Osmulskaya N., Prieto M., Salek S.Z., Velasco F., Pavlova A., Oldenburg J., Knaub S., Jansen M., Belyanskaya L., Walter O.; ObsITI study group; ObsITI committee. First prospective report on immune tolerance in poor risk haemophilia A inhibitor patients with a single factor VIII/von Willebrand factor concentrate in an observational immune tolerance induction study. *Haemophilia* 2016;22:87–95. doi: 10.1111/hae.12774.
- Zozulya N., Vdovin V., Andreeva T., Shiller E., Svirin P. Thirteen years of clinical experience with Immune Tolerance Induction (ITI) using a plasma-derived FVIII containing von Willebrand Factor (pdFVIII/VWF). *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2019;3(Issue S1):PB0732. doi: 10.1002/rth2.12229.
- Kreuz W., Escuriola-Ettingshausen C., Auerswald G., Heidemann P., Kemkes-Matthes B., Schneppenheim R., Behnisch W., Kobelt R., Martinez Sauer I., Mentzer D., Gnekow A., Klingebiel T. Immune tolerance induction (ITI) in haemophilia A – patients with inhibitors – the choice of concentrate affecting success. *Haematologica* 2001;86:16–22. doi: 10.1111/hae.12774.
- Auerswald G., Spranger T., Brackmann H.H. The role of plasma-derived factor VIII/von Willebrand factor concentrates in the treatment of hemophilia A patients. *Haematologica* 2003;88:EREPO5. PMID: 12826531.
- Brackmann H.H., White II G.C., Berntorp E., Andersen T., Escuriola-Ettingshausen C. Immune tolerance induction: What have we learned over time? *Haemophilia* 2018;24(Suppl. 3):3–14. doi: 10.1111/hae.13445.
- Verbruggen B., Novakova I., Wessels H., Boezeman J., van den Berg M., Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII: C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost* 1995;73:247–51. PMID: 7792738.
- Brackmann H.H., Oldenburg J., Schwaab R. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors - twenty years' 'bonn protocol'. *Vox Sang* 1996;70:30–5. doi: 10.1111/j.1423-0410.1996.tb01346.x.
- Di Michele D.M., Hoots W.K., Pipe S.W., Rivard G.E., Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* 2007;13:1–22. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01497.x.
- Blanchette V.S., Key N.S., Ljung L.R., Manco-Johnson M.J., van den Berg H.M., Srivastava A., Subcommittee on Factor VIII, Factor IX, Rare Coagulation Disorders of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis, Hemostasis. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014;12:1935–9. doi: 10.1111/jth.12672.
- Carcao M., Shapiro A., Staber J.M., Hwang N., Druzgal C., Lieuw K., Belletrutti M., Thornburg C.D., Ahuja S.P., Morales-Arias J., Dumont J., Miyasato G., Tsao E., Jain N., Pipe S.W. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A with inhibitors-A retrospective analysis. *Haemophilia* 2018;24:245–52. doi: 10.1111/hae.13413.
- Oldenburg J., Jimenez-Yuste V., Peiro-Jordan R., Aledort L.M., Santagostino E. Primary and rescue immune tolerance induction in children and adults: a multicentre international study with a VWF-containing plasma-derived FVIII concentrate. *Haemophilia* 2014;20:83–91. doi: 10.1111/hae.12263.
- Hay C.R., Di Michele D.M., International Immune Tolerance S. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012;119:1335–44. doi: 10.1182/blood-2011-08-369132.
- Mariani G., Ghirardini A., Bellocco R. Immune tolerance in hemophilia-principal results from the International Registry. Report of the factor VIII and IX Subcommittee. *Thrombosis and haemostasis* 1994;72:155–8. PMID: 7974364.
- Antun A., Monahan P.E., Manco-Johnson M.J., Callaghan M.U., Kanin M., Knoll C., Carpenter S.L., Davis J.A., Guerrero M.F., Kruse-Jarres R., Ragni M.V., Witmer C., McCracken C.E., Kempton C.L. Inhibitor recurrence after immune tolerance induction: a multicenter retrospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2015;13:1980–8. doi: 10.1111/jth.13143.
- Escuriola Ettingshausen C., Kreuz W. A review of immune tolerance induction with Haemate P in haemophilia A. *Haemophilia* 2014;20:333–9. doi: 10.1111/hae.12288.
- Santagostino E., Rangarajan S., Oldenburg J., Peiró-Jordan R., Jiménez-Yuste V. Rapid and sustained immune tolerance to inhibitors induced by a plasma-derived, VWF-containing FVIII concentrate. *Haemophilia* 2019;25(2):e110–3. doi: 10.1111/hae.13676.
- Rangarajan S., Jiménez-Yuste V., Santagostino E. Adult haemophilia A patients with inhibitors: successful immune tolerance induction with a single FVIII/VWF product. *Haemophilia* 2014;20:e414–7. doi: 10.1111/hae.12521.
- Octapharma AG. Octanate Summary of Product Characteristics, 2015.