

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 17.01.2024
Принята к печати 14.02.2024



EDN: ISGWXM

Контактная информация:

Жарков Павел Александрович,
доцент, д-р мед. наук, врач-педиатр,
врач-гематолог консультативного
отделения, заведующий лабораторией
патологии гемостаза, профессор кафедры
гематологии и клеточных технологий
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-86-91

Фармакокинетические параметры применения симоктокога альфа у детей с гемофилией А без ингибиторов в реальной клинической практике

П.А. Жарков¹, Д.Б. Флоринский¹, Е.Э. Шиллер²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ МО «Подольская детская больница», Подольск

Опыт применения симоктокога альфа у детей с гемофилией А без ингибиторов (ГА) в реальной клинической практике на территории нашей страны немногочислен и представлен описанием единичных случаев без оценки фармакокинетических параметров. Цель исследования – оценить фармакокинетические параметры при использовании симоктокога альфа у детей с ГА в реальной клинической практике. Проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации детей с ГА, получавших симоктоког альфа в условиях одного Центра на территории Российской Федерации. Также оценивались следующие фармакокинетические параметры на фоне введения симоктокога альфа (Sysmex 2000): активность фактора VIII до момента введения препарата, через 4 ч и 24 ч от момента введения концентрата (одностадийный клоттинговый метод определения с Pathromtin SL). Все полученные параметры были введены в платформу для расчета фармакокинетических параметров WAPPS-Hemo, которые в дальнейшем использовались для определения ожидаемой активности вводимого фактора. Данное исследование не требовало одобрения этическим комитетом, так как были использованы обобщенные ретроспективные деперсонифицированные данные, полученные в ходе рутинной клинической практики. В исследование вошли 8 пациентов с тяжелой и среднетяжелой ГА. Медиана возраста на момент проведения фармакокинетики составила 9 лет 6 месяцев. У большинства пациентов 1 МЕ/кг симоктокога альфа приводил к повышению активности фактора более чем на 1%, максимальные значения составили 1,7%, минимальные – 0,82%. Четыре пациента получали адекватную дозу концентрата фактора (43–50 МЕ/кг), при этом 1 ребенок – недостаточную дозу (22 МЕ/кг) и 3 – высокие дозы (60 МЕ/кг, 71 МЕ/кг и 95 МЕ/кг) симоктокога альфа. Медиана сбалансированного расчетного периода полувыведения фактора составила 11,75 ч. Медиана сбалансированного расчета времени до достижения пациентом активности 5% (0,05 МЕ/мл) – 53,5 ч, 2% (0,02 МЕ/мл; $n = 5$) – 71,5 ч, 1% (0,01 МЕ/мл; $n = 3$) – 82,5 ч. Исходя из представленных результатов, полученных в реальной клинической практике, симоктоког альфа может эффективно применяться у детей с ГА в качестве профилактического препарата в режиме через день в целях достижения высокой остаточной активности (не менее 5%) или через два дня на третий для снижения количества инъекций на фоне остаточной активности фактора VIII не менее 1%.

Ключевые слова: симоктоког альфа, гемофилия А, кровотечения, безопасность, дети, профилактика

Жарков П.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (1): 86–91.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-86-91

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 17.01.2024
Accepted 14.02.2024

Pharmacokinetic parameters of simoctocog alfa in children with hemophilia A without inhibitors in real clinical practice

P.A. Zharkov¹, D.B. Florinskiy¹, E.E. Shiller²

¹The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Podolsk Children Hospital, Podolsk

In our country, experience in using simoctocog alfa in children with hemophilia A (HA) without inhibitors in real clinical practice is scarce and limited to few case reports without pharmacokinetic analysis. Aim of the study: to investigate the pharmacokinetics of simoctocog alfa in children with HA in real clinical practice. We carried out a retrospective analysis of data from medical records of children with HA treated with simoctocog alfa at a single healthcare center in the Russian Federation. For pharmacokinetic characterization of simoctocog alfa, we also measured the following parameters using the Sysmex 2000 Hematology System: factor VIII activity before the administration of simoctocog alfa, and then 4 hours and 24 hours after the infusion (one-stage clotting assay performed with Pathromtin SL reagent). All measured values were entered into the WAPPS-Hemo platform for the estimation of pharmacokinetic parameters, which were then used to calculate the expected activity of the deficient factor. Ethics committee approval was not required for this study because it involved the use of aggregated retrospective data from routine clinical practice that were fully anonymized. The study included 8 patients with severe and moderate HA. The median age at the time of pharmacokinetic study was 9 years 6 months. In most patients, 1 IU/kg of simoctocog alfa led to an increase in factor VIII activity of more than 1%; the maximum and the minimum values were 1.7% and 0.82%, respectively. Four patients received adequate doses of factor concentrate (43–50 IU/kg), 1 patient received factor concentrate at an insufficient dose (22 IU/kg), and 3 patients received high doses of simoctocog alfa (60 IU/kg, 71 IU/kg and 95 IU/kg). The median 'balanced' half-life estimate for FVIII was 11.75 hours. The median 'balanced' estimates of time to reach 5% FVIII activity (0.05 IU/mL), 2% activity (0.02 IU/mL) ($n = 5$) and 1% activity (0.01 IU/mL) ($n = 3$) were 53.5 hours, 71.5 hours and 82.5 hours, respectively. Our results obtained in clinical settings demonstrate that simoctocog alfa can be effectively used for prophylaxis in children with HA without inhibitors. It can be administered every other day to achieve high residual activity (at least 5%) or every third day in patients with FVIII residual activity of at least 1% in order to reduce the number of injections.

Key words: simoctocog alfa, hemophilia A, bleeding, safety, children, prophylaxis

Zharkov P.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (1): 86–91.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-86-91

Correspondence:

Pavel A. Zharkov,
Associate Professor, Dr. Med. Sci.,
a pediatrician, a hematologist
at the Outpatient Department, Head
of the Laboratory of Hemostasis Disorder
Research, Professor at the Department of
Hematology and Cell Technologies at the
Dmitry Rogachev National Medical Research
Center of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru

В последнее время можно наблюдать стремительный рост опций терапии пациентов с гемофилией А (ГА) [1, 2]. Возможен выбор между плазматическими и рекомбинантными концентратами фактора, между концентратами с удлинненным периодом полувыведения и нефакторной терапией эмицизумабом [3]. Развитие генной и ребалансирующей терапии также представляет большой прорыв в области достижения контроля за кровоточивостью [4, 5].

Симоктоког альфа (Нувик, Октафарма, Швеция) является рекомбинантным фактором VIII (FVIII) 4-го поколения, продуцируемым на клеточных линиях эмбриональной почки человека (клетки HEK293F). Нувик является полностью сульфатированным, что обеспечивает высокое сродство к циркулирующему фактору Виллебранда, содержит только человеческие гликаны, в связи с чем лишен потенциально антигенных эпитопов, присутствующих в рекомбинантных концентратах, полученных на клеточной линии хомяка. Симоктоког альфа показал свою эффективность и безопасность в качестве препарата для профилактического лечения в целях купирования кровотечений и при хирургических вмешательствах у детей и взрослых [6]. Данный препарат зарегистрирован на территории нашей страны в 2016 г. и внедрен в клиническую практику в 2018 г. [7]. На данный момент препарат рекомендован для лечения и профилактики кровотечений у пациентов с ГА любых возрастных групп [8]. Тем не менее данных по реальным фармакокинетическим параметрам и эффективности данного концентрата крайне мало [9, 10], на территории Российской Федерации они вовсе не представлены.

Цель данного исследования – оценка фармакокинетических параметров профилактического применения симоктокога альфа у детей с тяжелым и среднетяжелым течением ГА без ингибиторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование носило ретроспективный характер и представляло собой моноцентровый анализ данных медицинской документации детей с тяжелой и среднетяжелой ГА, которым была назначена профилактическая терапия препаратом симоктоког альфа (Нувик, Октафарма, Швеция). Были собраны и проанализированы данные о возрасте и весе пациента, дозе препарата, количестве кровотечений на терапии симоктокогом альфа. Для оценки параметров фармакокинетики использовались следующие точки: активность FVIII до момента введения концентрата, далее через 4 ч (разброс от 3:55 до 4:45) и 24 ч (разброс от 24:05 до 25:20) от момента введения

препарата. Далее все полученные параметры были проанализированы на платформе WAPPS-Немо. Оценивался расчет времени до достижения 0,05 МЕ/мл, 0,02 МЕ/мл и 0,01 МЕ/мл, а также период полувыведения (осторожный, сбалансированный и оптимистичный сценарий). Отдельно был построен график расчета фармакокинетики.

Данное исследование не требовало одобрения этическим комитетом, так как были использованы обобщенные ретроспективные деперсонифицированные данные, полученные в ходе рутинной клинической практики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В текущее исследование были включены данные 8 мальчиков с наследственной ГА, которым проводилась профилактическая терапия симоктокогом альфа. Медиана возраста на момент проведения фармакокинетического исследования составила 9 лет 6 месяцев (разброс от 8 до 17 лет). У всех пациентов был выставлен диагноз тяжелой или среднетяжелой ГА. Все пациенты находились более года на терапии симоктокогом альфа и на момент проведения исследования имели отрицательные значения ингибитора к FVIII (менее 0,6 единицы Бетезда). Из них 4 пациента получали концентрат в режиме через два дня на третий и 4 – в режиме 2 раза/нед. За последний год у пациента №1 наблюдалось более 3 гемартрозов, у пациентов №3 и №4 – по 1 гемартрозу, у остальных детей значимых кровотечений не было. Параметры, исследованные у пациентов, представлены в *таблице 1*.

На основании полученных данных у всех пациентов отмечается повышение активности FVIII через 4 ч от момента введения препарата. У большинства детей 1 МЕ/кг симоктокога альфа приводил к повышению активности фактора более чем на 1%, максимальные значения составили 1,7%, минимальные – 0,82%. Четыре пациента получали адекватную дозу концентрата фактора (43–50 МЕ/кг), при этом 1 ребенок – недостаточную дозу (22 МЕ/кг) и 3 – высокие дозы (60 МЕ/кг, 71 МЕ/кг и 95 МЕ/кг) симоктокога альфа. Через 24 ч от момента введения концентрата также почти у всех пациентов наблюдалась высокая активность FVIII, в 6 случаях – более 25% (*таблица 1*). Результаты, полученные для каждого пациента при помощи расчетной фармакокинетики приложения WAPPS-HEMO, представлены на *рисунке*.

Медиана сбалансированного расчетного периода полувыведения фактора составила 11,75 ч (*таблица 2*). Медиана сбалансированного расчета времени до достижения пациентом активности

Таблица 1
Параметры фармакокинетики

Table 1
Pharmacokinetic parameters

Пациент (базовая активность FVIII, %) Patient (baseline FVIII activity, %)	Возраст, годы Age, years	Активность FVIII до введения препарата, % FVIII activity before infusion, %	Активность FVIII через 4 ч от момента введения препарата, % FVIII activity 4 hours post infusion, %	Активность FVIII через 24 ч от момента введения препарата, % Factor VIII activity 24 hours post infusion, %	Доза симоктокога альфа, МЕ Dose of simoctocog alfa, IU	Доза симоктокога альфа, МЕ/кг Dose of simoctocog alfa, IU/kg	Повышение FVIII после введения 1 МЕ/кг, % FVIII recovery after a 1 IU/kg infusion, %
№1 (< 1)	8	0,5	20,1	9,6	500	22	0,89
№2 (< 1)	15	0,8	55,6	13,2	3000	47	1,16
№3 (< 1)	8	2,4	80,4	26,9	2000	95	0,82
№4 (< 1)	8	1,3	96,8	32,9	2000	71	1,34
№5 (< 1)	10	0,5	75	30,7	3000	60	1,16
№6 (< 1)	17	1	74,5	30,5	4000	50	1,47
№7 (4,5)	16	9	60,9	30,7	3000	43	1,2
№8 (4,8)	9	20	94	47,6	2000	43	1,7

5% (0,05 МЕ/мл) – 53,5 ч. У 2 последних пациентов (№7 и №8) она не была рассчитана, так как их активность до введения концентрата фактора составила более 5% (таблица 3). Медиана сбалансированного расчета времени до достижения пациентом активности 2% (0,02 МЕ/мл; $n = 5$) составила 71,5 ч (данные не представлены), 1% (0,01 МЕ/мл; $n = 3$) – 82,5 ч (данные не представлены).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленные результаты являются первым исследованием фармакокинетических параметров симоктокога альфа в детской когорте пациентов с ГА без ингибиторов в реальной клинической практике на территории Российской Федерации. Полученные данные демонстрируют адекватный процент повышения активности FVIII после введения 1 МЕ/кг концентрата. У 6 из 8 человек 1 МЕ/кг приводил к повышению активности FVIII более чем на 1%. По данным литературы известно, что стандартная доза концентрата FVIII 1 МЕ/кг должна приводить к повышению активности FVIII приблизительно на 2%, однако этот параметр рассчитан на взрослой когорте пациентов [10]. У детей наблюдаются менее высокие значения повышения активности FVIII после инфузии концентрата [11, 12]. В нашей когорте медиана возраста составила 9 лет и 6 месяцев, таким образом, повышение активности FVIII на 1% после введения 1 МЕ/кг концентрата можно признать удовлетворительным. При сравнении данных, полученных в ходе нашего исследования, с данными по фармакокинетике Нувика в GENA-13, также на детской популяции, наблюдается следующая картина: в GENA-13 отмечен более высокий процент восстановления (1,37–1,78%) [13].

Медиана сбалансированного расчетного периода полувыведения фактора составила 11,75 ч, что также является ожидаемым у пациентов на

Таблица 2
Расчетный период полувыведения фактора (ч)

Table 2
Estimated half-life of factor VIII concentrate (h)

Пациент Patient	Осторожный Conservative	Сбалансированный Balanced	Оптимистичный Optimistic
№1	10,5	13	16
№2	8,25	10	12
№3	8,5	10,25	12,25
№4	9,25	10,75	12,5
№5	10	11,75	13,5
№6	10	11,75	13,75
№7	10,25	13,25	17,5
№8	10	14,25	20,75

Таблица 3
Расчетный период достижения пациентом активности 5% (0,05 МЕ/мл)

Table 3
Estimated time to 5% FVIII activity (0.05 IU/mL) (h)

Пациент Patient	Осторожный Conservative	Сбалансированный Balanced	Оптимистичный Optimistic
№1	29,5	34,25	39,5
№2	34,25	39	44,5
№3	48,5	55,75	64
№4	48,25	54	60,25
№5	47,5	53	59,25
№6	48,25	54	60,5

Примечание. По пациентам №7 и №8 данные не получены по техническим причинам.
Note. Data for patients 7 and 8 are not available due to technical reasons.

терапии фактором со стандартным периодом полувыведения от 8 до 12 ч для взрослой популяции [4]. У детей наблюдается более высокий клиренс вводимого концентрата [11], в связи с чем значение около 12 ч является достойным результатом. При сравнении собственных данных с GENA-03 (также детская популяция, Нувик) результаты почти идентичны – $9,73 \pm 2,69$ ч [13]. Однако у взрослых пациентов на терапии симоктокогом альфа наблюдается более длительный период полувыведения – 17,1 ч (GENA-01) [13], что сравнимо с пролонгированными концентратами фактора [14].

Рисунок

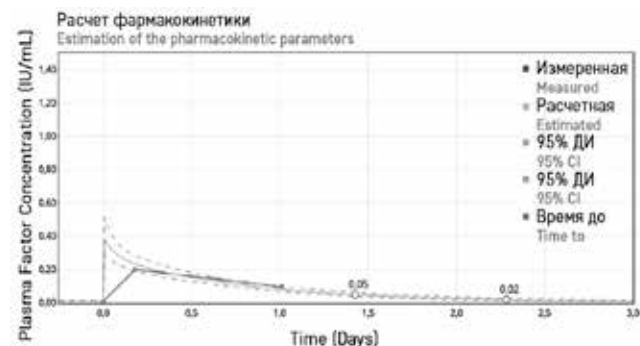
Фармакокинетика пациентов, включенных в исследование
ДИ – доверительный интервал

Figure

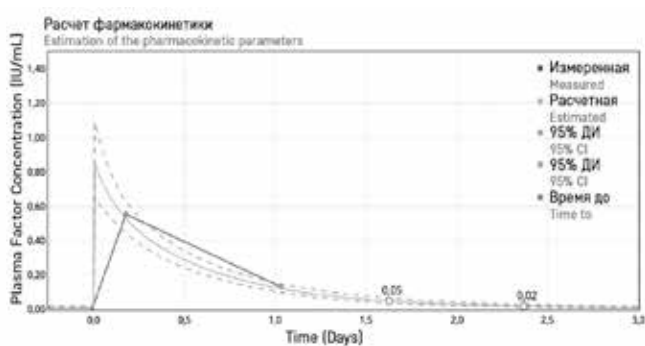
The pharmacokinetics of the patients included in the study
CI – confidence interval

Пациент 1

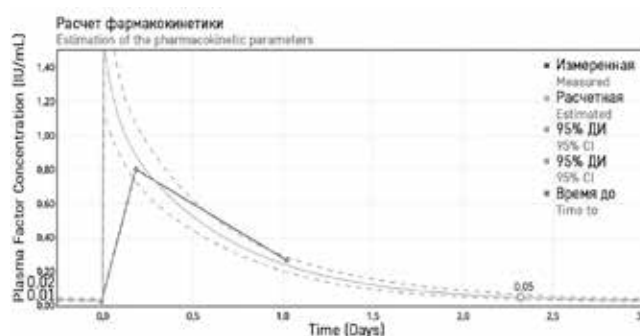
Patient 1

**Пациент 2**

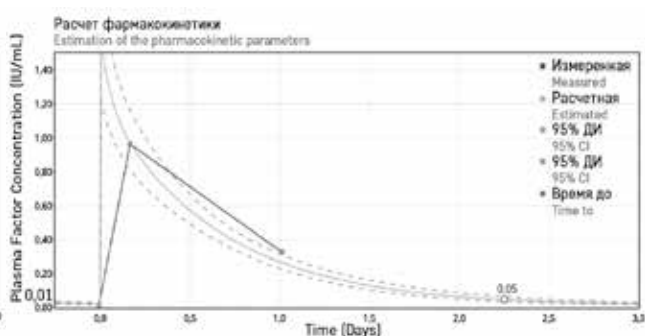
Patient 2

**Пациент 3**

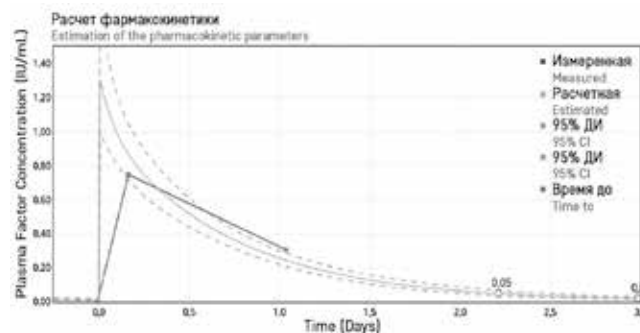
Patient 3

**Пациент 4**

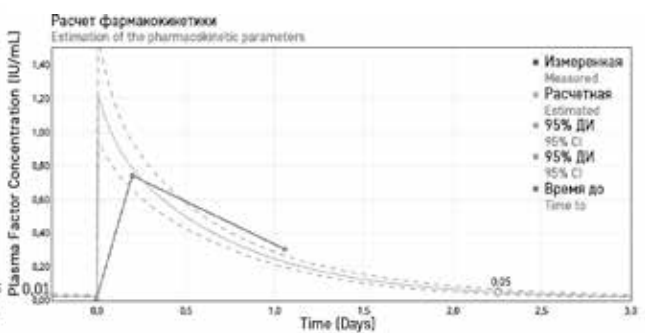
Patient 4

**Пациент 5**

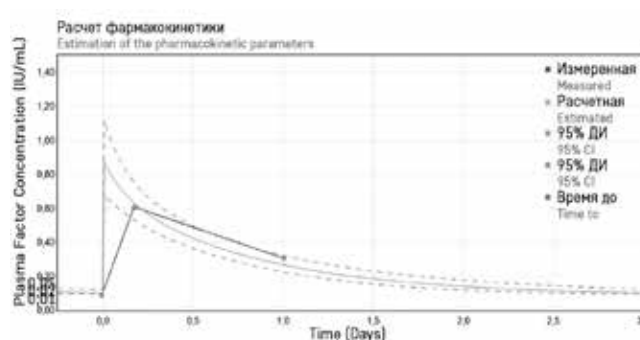
Patient 5

**Пациент 6**

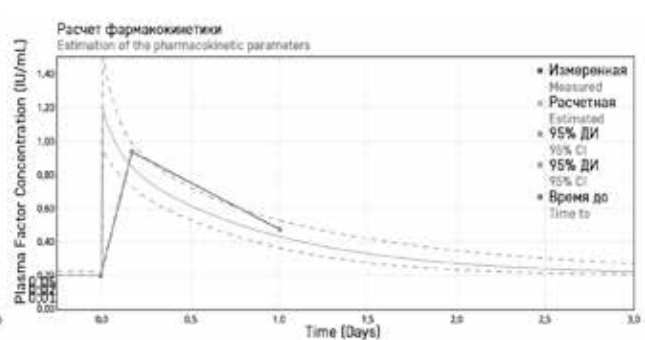
Patient 6

**Пациент 7**

Patient 7

**Пациент 8**

Patient 8



Медиана сбалансированного расчета времени до достижения пациентом активности 5% (0,05 МЕ/мл) составила 53,5 ч, поэтому мы с уверенностью можем говорить, что у детей на терапии данным концентратом при режиме профилактического введения через день всегда будет поддерживаться активность FVIII не менее 5%, и таким образом пациент переходит в группу больных с легкой гемофилией, для которых нехарактерна спонтанная кровоточивость [15]. При этом медиана сбалансированного расчета времени до достижения пациентом активности 2% (0,02 МЕ/мл; $n = 5$) составила 71,5 ч, 1% (0,01 МЕ/мл; $n = 3$) – 82,5 ч, таким образом, чтобы поддерживать активность дефицитного фактора более 1–2% возможно введение концентрата через два дня на третий, однако в данном случае пациент будет находиться не менее 18 ч с активностью дефицитного фактора менее 5%, что не позволяет добиться полного отсутствия спонтанной кровоточивости [15]. У взрослой когорты пациентов на терапии симоктокогом альфа удалось достичь значимого сокращения количества инъекций (у 57% пациентов введение концентрата не чаще 2 раз/нед) [13].

При этом стоит отдельно сказать, что все пациенты, представленные в данном анализе, вводили фактор либо в режиме 2 раза/нед, либо через два дня на третий, и, несмотря на полученные результаты фармакокинетики, значимые кровотечения наблюдались лишь у 1 пациента на профилактической терапии в недостаточной дозе. Все остальные пациенты не развивали значимой кровоточивости и были удовлетворены режимом терапии.

При сопоставлении полученных данных с результатами применения рекомбинантного концентрата со стандартным периодом полувыведения Адвейт (период полувыведения в группе пациентов 2–12 лет составил 9,95 ч, в группе пациентов 12–16 лет – 12,27 ч) Нувик демонстрирует более длительный период полувыведения фактора (11,75 ч) [16].

При сравнении фармакокинетических параметров пациентов, включенных в наше исследование, с данными детской популяции на терапии эфмор-

токогом альфа (пролонгированный концентрат FVIII) отмечено следующее: период полувыведения FVIII на эфмортокоге альфа у детей до 6 лет составил 12,3 ч, 6–11 лет – 13,5 ч, 12–17 лет – 16 ч и во взрослой группе старше 15 лет – 19 ч. Таким образом, в группе пациентов, которая максимально приближена к нашей по медиане возраста, период полувыведения составил 13,5 ч, что сопоставимо с таковым у симоктокога альфа [14, 17].

В нашей группе пациентов на терапии симоктокогом альфа не отмечалось нежелательных явлений, анафилактических реакций и прорывных кровотечений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Симоктоког альфа продемонстрировал хорошие результаты фармакокинетики у детей. Введение стандартных доз концентрата позволяет добиться периода полувыведения, близкого к таковому при использовании пролонгированных концентратов. Нувик рекомендуется к использованию у пациентов с ГА без ингибиторов в качестве профилактического препарата в режиме через день в целях достижения высокой остаточной активности (не менее 5%) или через два дня на третий для снижения количества инъекций на фоне остаточной активности FVIII не менее 1%. Применение платформы WAPPS-Немо в реальной клинической практике позволяет индивидуализировать подход к заместительной профилактике у детей с ГА и выявить пациентов, которые могут снизить количество инфузий на фоне достаточной остаточной активности FVIII.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Zharkov P.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

Florinskiy D.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4555-9332>

Shiller E.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0434-6474>

Литература

1. Giordano P., Franchini M., Las-sandro G., Faienza M.F., Valente R., Molinari A.C., et al. Issues in pediatric haemophilia care. *Ital J Pediatr* 2013; 39: 24. DOI: 10.1186/1824-7288-39-24
2. Флоринский Д.Б., Жарков П.А. Современные подходы к лечению гемофилии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (3): 131–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-131-138 [Florinskiy D.B., Zharkov P.A. Modern approaches in hemophilia therapy. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020; 19 (3): 131–8. (In Russ.)].

3. Bhardwaj R., Rath G., Goyal A.K. Advancement in the treatment of haemophilia. *Int J Biol Macromol* 2018; 118 (Pt A): 289–95. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.06.084
4. Páramo J.A. Treatment of haemophilia: From replacement to gene therapy. *Med Clin (Barc)* 2021; 157 (12): 583–7. DOI: 10.1016/j.med-cl.2021.04.031
5. Mancuso M.E., Male C., Kenet G., Kavakli K., Königs C., Blatný J., Fijnvandraat K. Prophylaxis in children with haemophilia in an evolving treatment landscape. *Haemophilia* 2021; 27 (6): 889–96. DOI: 10.1111/hae.14412
6. Klukowska A., Szczepański T., Vdovin V., Knaub S., Bichler J., Jansen M., et al. Long-term tolerability, immunogenicity and efficacy of Nuwiq® (human-cl rhFVIII) in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2018; 24 (4): 595–603. DOI: 10.1111/hae.13460
7. [Электронный ресурс] URL: <https://base.garant.ru/51529985/> (дата обращения 31.01.2024).
8. [Электронный ресурс] URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/nuvik-75407> (дата обращения 31.01.2024).
9. Liesner R.J., Abraham A., Altisent C., Belletrutti M.J., Carcao M., Carvalho M., et al. Simoctocog Alfa (Nuwiq) in Previously Untreated Patients with Severe Haemophilia A: Final Results of the NuProtect Study. *Thromb Haemost* 2021; 121 (11): 1400–8. DOI: 10.1055/s-0040-1722623
10. Tiefenbacher S., Albisetti M., Baker P., Kappert G., Kitchen S., Kremer Hovinga J.A., et al.; Nuwiq Field Study Participating Laboratories. Estimation of Nuwiq® (simoctocog alfa) activity using one-stage and chromogenic assays – Results from an international comparative field study. *Haemophilia* 2019; 25 (4): 708–17. DOI: 10.1111/hae.13763
11. Turecek P.L., Johnsen J.M., Pipe S.W., O'Donnell J.S.; iPATH study group. Biological mechanisms underlying inter-individual variation in factor VIII clearance in haemophilia. *Haemophilia* 2020; 26 (4): 575–83. DOI: 10.1111/hae.14078
12. Дмитриев В.В., Волкова Л.И., Дмитриев Е.В. Профилактика кровотечений и фармакокинетика фактора свертывания крови VIII у детей с тяжелой гемофилией А. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2016; 15 (3): 19–22. DOI: 10.24287/1726-1708-2016-15-3-19-22 [Dmitriev V.V., Volkova L.I., Dmitriev E.V. Secondary prevention of hemorrhagic complications and pharmacokinetics of factor VIII in children with severe hemophilia A. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2016; 15 (3): 19–22. (In Russ.)].
13. Morfini M. Simoctocog alfa for the treatment of hemophilia A. *Expert Opin Biol Ther* 2017; 17 (12): 1573–80. DOI: 10.1080/14712598.2017.1391785
14. Frampton J.E. Efmoroctocog Alfa: A Review in Haemophilia A. *Drugs* 2021; 81 (17): 2035–46. DOI: 10.1007/s40265-021-01615-w. Erratum in: *Drugs* 2022; 82 (1): 95.
15. Benson G., Auerswald G., Dolan G., Duffy A., Hermans C., Ljung R., et al. Diagnosis and care of patients with mild haemophilia: practical recommendations for clinical management. *Blood Transfus* 2018; 16 (6): 535–44. DOI: 10.2450/2017.0150-17
16. Dhillon S. Octocog alfa, antihaemophilic factor (recombinant), plasma/albumin free method (Advate®): a review of its use in the management of patients with haemophilia A. *Drugs* 2012; 72 (7): 987–1007. DOI: 10.2165/11207480-000000000-00000
17. Pouplard C., Sattler L., Ryman A., Eschwege V., De Maistre E., Flaujac C., et al.; 'Biology Study Group on Haemorrhagic Diseases' (Group BIMHO – GFHT). Multicentre pharmacokinetic evaluation of rFVIII-Fc (efmoroctocog alfa) in a real life and comparison with non-extended half-life FVIII concentrates. *Haemophilia* 2020; 26 (2): 282–9. DOI: 10.1111/hae.13946