

Гемофилия А: вызовы реальной клинической практики

А.Г. Румянцев

академик РАН, д.м.н., профессор, президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, президент НОДГО, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава России (Москва)

Введение

Продолжительность жизни пациентов с гемофилией драматически возросла с 11 лет в начале XX века до 60 лет в 1970–80-е годы, когда в клиническую практику вошли препараты факторов (F) свертывания крови для заместительной терапии [1]. В период с 1986 по 2018 г. средняя продолжительность жизни больных гемофилией осталась на прежнем уровне и на настоящий момент составляет 63,2 года, причем пациенты с тяжелой формой гемофилии живут значительно меньше – 53,4 года против 71,5 года у пациентов со средней и легкой формами заболевания [2]. Разрыв в продолжительности жизни между пациентами с тяжелой формой и легкой/средней формой заболевания составляет более 20 лет. Таким образом до сих пор остается открытым вопрос терапии тяжелой формы гемофилии.

Первоначально целью профилактического лечения гемофилии А являлось поддержание FVIII в крови на уровне 1 % и выше, чтобы клиническая картина соответствовала не тяжелой, а средней форме заболевания [3]. В 2012 г. было установлено, что поддержание активности FVIII на уровне 1–5 % недостаточно и высокий риск

гемартрозов сохраняется. Для предотвращения гемартрозов и, следовательно, профилактики гемофилической артропатии необходимо постоянно поддерживать активность FVIII выше 12–15 % (рис. 1) [4, 5]. Таким образом, мы можем говорить о том, что поддержание активности FVIII выше 12 % позволит полностью реализовать потенциал профилактической терапии и достичь цели – полного отсутствия кровотечений.

Препараты FVIII, доступные в клинической практике в Российской Федерации в настоящее время, имеют период полувыведения около 12 ч [6, 7]. Через 24 ч после введения активность FVIII снижается до 15 % [8]. Кроме того, существует ряд уже установленных (например, группа крови АВ0) и предполагаемых факторов, которые оказывают значительное воздействие на период полувыведения экзогенного FVIII у пациентов – от 6 до 25 ч [9]. Даже если за основу фармакокинетического моделирования взять указанный в инструкции период полувыведения, равный 12 ч, через сутки после введения препарата уровень FVIII будет падать ниже 12 % активности и в эти периоды значительно возрастает риск гемартрозов и кровотечений других локализаций (рис. 2).

Эмицизумаб – первый зарегистрированный в мире препарат нефакторной терапии гемофилии А

В 2017 г. в мире был зарегистрирован и одобрен к применению первый препарат нефакторной терапии для лечения ингибиторной формы гемофилии А эмицизумаб. В 2018 г. показания для эмицизумаба были расширены и сейчас его могут получать как пациенты с ингибиторной формой гемофилии А, так и с тяжелой формой гемофилии А без ингибирующих антител [10, 11]. В настоящее время эмицизумаб также зарегистрирован и доступен к применению по обоим показаниям в Российской Федерации и еще более чем в 90 странах мира.

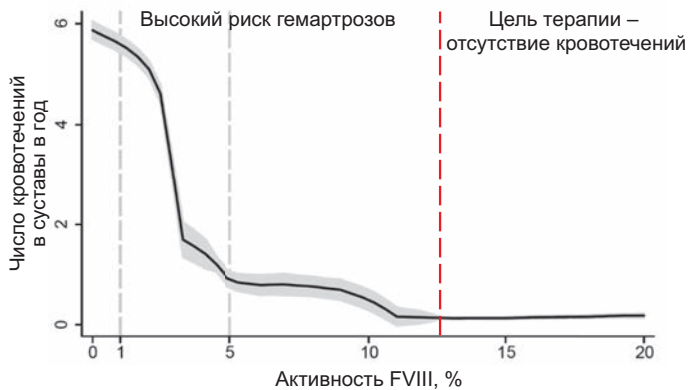


Рис. 1. Влияние активности FVIII на частоту суставных кровотечений

Фармакокинетический профиль препарата FVIII со стандартным $T_{1/2}$

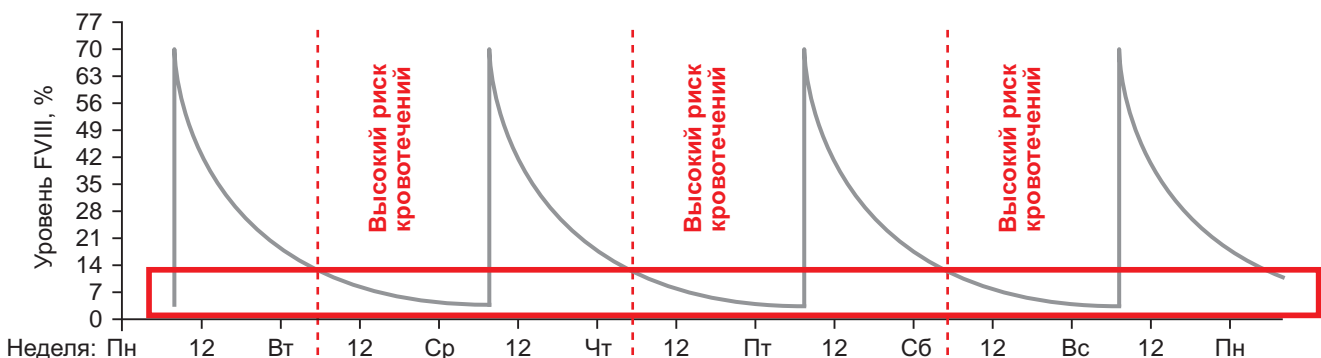


Рис. 2. Модель фармакокинетической кривой препарата FVIII со стандартным $T_{1/2}$

Эмицизумаб является биспецифичным моноклональным антителом, которое связывается с активированными FIX и FX, таким образом оно восполняет функцию недостающего FVIII и восстанавливает гемостаз у пациентов с гемофилией А [12–15]. Эмицизумаб применяется для профилактики кровотечений и не используется для их купирования. В случае уже свершившегося кровотечения пациенту необходимо назначать препараты FVIII или шунтирующего действия (ПШД).

Период полувыведения эмицизумаба составляет ~645 ч (26,9 дня) [16], что позволяет поддерживать его постоянную концентрацию в крови и избегать колебаний концентрации, которые присущи препаратам F свертывания крови (рис. 3). При концентрации эмицизумаба в крови 41–61,6 мкг/мл обеспечивается гемостатический потенциал, эквивалентный 20,3 % активности FVIII [17].

Результаты регистрационных клинических исследований эмицизумаба

Всего в программу III фазы клинических исследований эмицизумаба HAVEN1–4 были включены 390 пациентов как с ингибиторной, так и с неингибиторной формой гемофилии А. В программу исследований HAVEN1–4 включались как педиатрические пациенты (до 12 лет), так и подростки и взрослые (от 12 до 77 лет) [18–21].

Исследование HAVEN1, в которое вошли 109 пациентов с ингибиторной формой гемофилии А (32 больных младше 18 лет), показало, что 63 % из них не имели ни одного кровотечения за период наблюдения. Годовая частота кровотечений составила 3,3 при применении эмицизумаба против 15,7 при профилактическом применении ПШД. Применение эмицизумаба снижает годовую частоту кровотечений на 79 % в сравнении с профилактическим применением ПШД [19].

Исследование HAVEN2 включало 88 пациентов педиатрической популяции (возраст – 1–15 лет), 72 % которых получили терапию индукции иммунной толерантности. У 65 больных в возрасте младше 12 лет годовая частота кровотечений составила 0,3 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,17–0,50), и 77 % пациентов не имели ни одного кровотечения, требующего подключения терапии (рис. 4). С травмами были связаны 91 % всех кровотечений [20].

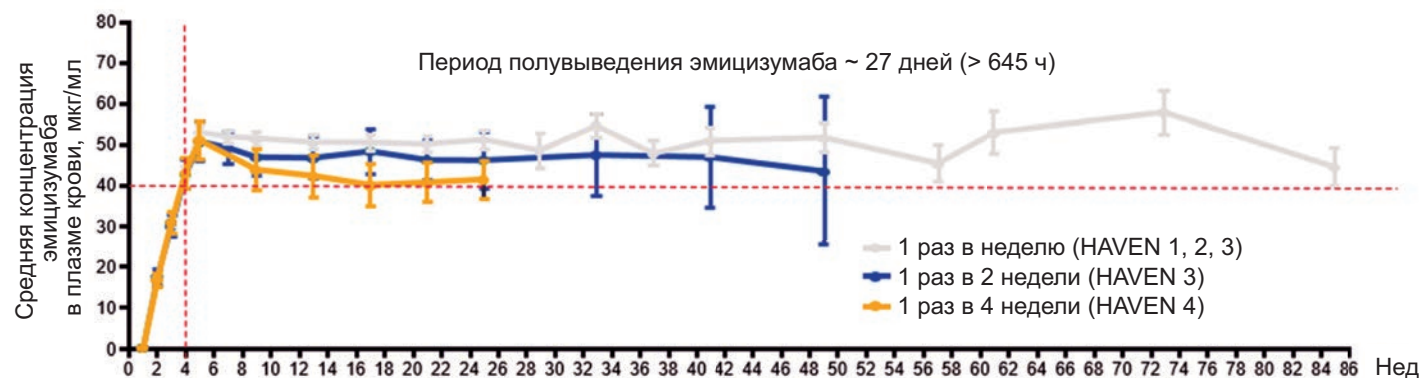


Рис. 3. Фармакокинетическая кривая эмицизумаба у пациентов с гемофилией А по результатам исследований HAVEN1–4 [18–21]

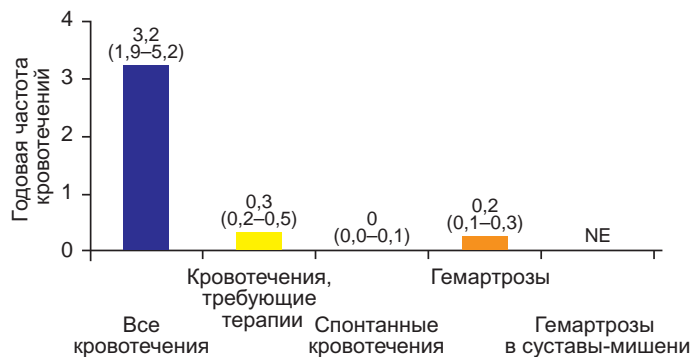


Рис. 4. Частота кровотечений у пациентов в исследовании HAVEN2

Таблица 1. Результаты исследования HAVEN4 у пациентов с гемофилией А старше 12 лет, независимо от наличия ингибитора

Показатель	Медиана годовой частоты кровотечений, 95 %ДИ	Доля пациентов, имевших 0–3 кровотечения в год, 95 %ДИ
Все кровотечения	2,1 (0,0–5,9)	80 % (65,1–91,2)
Кровотечения, потребовавшие лечения	0 (0,0–2,1)	90 % (76,9–97,3)
Спонтанные кровотечения, потребовавшие лечения	0 (0,0–0,0)	98 % (87,1–99,9)
Гемартрозы, потребовавшие лечения	0 (0,0–1,9)	95 % (83,5–99,4)
Гемартрозы в суставы-мишени, потребовавшие лечения	0 (0,0–0,0)	98 % (87,1–99,9)

В исследовании HAVEN4 включались пациенты с тяжелой формой без ингибитора и с ингибиторной формой гемофилии А, в том числе детского возраста (3/41). Медиана годовой частоты гемартрозов в целом и в суставы-мишени составила 0 и 95–98 % пациентов имели от 0 до 3 гемартрозов в течение года (табл. 1) [21].

Результаты клинических исследований позволили включить эмицизумаб в зарубежные [22, 23] и российские рекомендации по лечению пациентов с гемофилией А [24]. В последней редакции рекомендаций Всемирной федерации гемофилии отмечено, что для пациентов с тяжелой формой гемофилии А без ингибирующих антител профилактика эмицизумабом позволит предотвратить гемартроз, спонтанное и прорывное кровотечения [22].

Таблица 2. Промежуточные результаты исследования III фазы эффективности и безопасности эмицизумаба STASEY [25]

Показатель	Значение	Доля пациентов без кровотечений
Средняя годовая частота гемартрозов	0,3	93,3 %
Средняя годовая частота спонтанных кровотечений	0,3	91,8 %
Средняя годовая частота кровотечений, требующих терапии	0,5	85,6 %
Средняя годовая частота кровотечений, всего	1,3	62,1 %

Продолжающиеся исследования и данные мирового опыта клинического применения эмицизумаба

В исследовании STASEY, в которое вошли пациенты из России, средняя годовая частота всех кровотечений составила 1,3, частота гемартрозов – 0,3. Ни одного эпизода гемартроза в течение года не имели 93,3 % пациентов и ни одного кровотечения, которое потребовало бы терапии, – 85,6 % больных (табл. 2) [25].

В рамках исследования STASEY было проведено 40 оперативных вмешательств (31 малого объема и 9 большого объема). Установлено, что при выполнении малых хирургических вмешательств дополнительного введения гемостатических препаратов не потребовалось, операции большого объема проводили с дополнительным введением ПШД или препаратов FVIII [26].

В настоящее время накоплен опыт применения эмицизумаба у 8200 пациентов в более чем 90 странах мира [27].

В Великобритании в рамках реальной клинической практики проанализирован опыт терапии 172 пациентов с гемофилией А, 81 из которых был переведен на профилактику эмицизумабом. В 3 случаях одновременно с на-

значением эмицизумаба проводилась терапия индукции иммунной толерантности. Не имели ни одного кровотечения 89 % пациентов, средняя годовая частота гемартрозов составила 0 [28].

Предотвращение гемартрозов является приоритетной задачей терапии гемофилии. В последней редакции рекомендаций Всемирной федерации гемофилии предотвращение гемартрозов и повреждения суставов так же стоит на 1-м месте среди целей и приоритетов лечения гемофилии [22]. Достижение цели 0 кровотечений в год помогает предотвратить повреждение сустава, развитие гемофилической артропатии [29] и, как следствие, инвалидизацию пациента. По данным отчета Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, ежегодно 150–180 пациентов с гемофилией признаются инвалидами [30], и артропатия вносит в это достаточно значимый вклад.

Как показывают регистрационные исследования и мировой опыт применения, эмицизумаб обеспечивает надежную защиту от кровотечений, значительно снижает частоту гемартрозов и может помочь оптимизировать терапию пациентов с тяжелой формой гемофилии А с ингибитором или без.

Российский опыт применения эмицизумаба

В настоящее время 55 российских пациентов в разных регионах страны получают эмицизумаб как в рамках клинических исследований, так и в рамках реальной клинической практики. Основную их часть составляют дети с ингибиторной формой гемофилии А – 34 из 55 больных.

В данном спецвыпуске журнала коллектив авторов представляет вашему вниманию опыт применения первого зарегистрированного в Российской Федерации препарата нефакторной терапии гемофилии А эмицизумаба у детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Larsson S.A. Life expectancy of Swedish hemophiliacs, 1831–1980. *Br J Haematol* 1985;59:593–602. doi: 10.1111/j.1365-2141.1985.tb07353.x.
- Skjefstad K., Solberg O., Glosli H., von der Lippe C., Feragen K.B. Life expectancy and cause of death in individuals with haemophilia A and B in Norway, 1986–2018. *Eur J Haematol* 2020. doi: 10.1111/ejh.13494.
- Srivastava A., Brewer A.K., Mauser-Bunschoten E.P., Key N.S., Kitchen S., Llinas A., Ludlam C.A., Mahlangu J.N., Mulder K., Poon M.C., Street A., Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19:e1–47. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x.
- Jiménez-Yuste V., Auerswald G., Benson G., Lambert T., Morfini M., Remor E., Zupančić Salek S. Achieving and maintaining an optimal trough level for prophylaxis in haemophilia: the past, the present and the future. *Blood Transfus* 2014;12(3):314–9. doi: 10.2450/2014.0298-13.
- den Uijl I.E., Mauser Bunschoten E.P., Roosendaal G., Schutgens R.E.G., Biesma D.H., Grobbee D.E., Fischer K. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia* 2011;17(6):849–53. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02539.x.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Иммунат. [Электронный ресурс]: https://www.vidal.ru/drugs/immunate__6089#kinetics (дата обращения 09.2020). [Instructions for the medical use of the drug Immunat. [Electronic resource]: https://www.vidal.ru/drugs/immunate__6089#kinetics (appeal date 09.2020). (In Russ.)].
- Инструкция по медицинскому применению препарата Октанат. [Электронный ресурс]: https://www.vidal.ru/drugs/octanate__23641#kinetics (дата обращения 09.2020). [Instructions for the medical use of the drug Octanate. [Electronic resource]: https://www.vidal.ru/drugs/octanate__23641#kinetics (appeal date 09.2020). (In Russ.)].
- Valke L.F.G., Bukkems L.H., Barteling W., Laros-van Gorkom B.A.P., Blijlevens N.M.A., Mathôt R.A.A., van Heerde W.L., Schols S.E.M. Pharmacodynamic monitoring of factor VIII replacement therapy in hemophilia A: combining thrombin and plasmin generation. *J Thromb Haemost* 2020. doi: 10.1111/jth.15106.
- García-Martínez I., Borràs N., Martorell M., Parra R., Altisent C., Ramírez L., Álvarez-Román M.T., Nuñez R., Megias-Vericat J.E., Corrales I., Alonso S., Vidal F. Common Genetic Variants in ABO and CLEC4M Modulate the Pharmacokinetics of Recombinant FVIII in Severe Hemophilia A Patients. *Thromb Haemost* 2020;120(10):1395–406. doi: 10.1055/s-0040-1714214.
- FDA approves emicizumab-kxwh for hemophilia A with or without factor VIII inhibitors. [Электронный ресурс]: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-emicizumab-kxwh-hemophilia-or-without-factor-viii-inhibitors> (дата обращения 09.2020).
- Hemlibra. European Medicines Agency. [Электронный ресурс]: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra> (дата обращения 09.2020).
- Oldenburg J., Mahlangu J.N., Kim B., Schmitt C., Callaghan M.U., Young G., Santagostino E., Kruse-Jarres R., Negrier C., Kessler C., Valente N., Asikanius E., Levy G.G., Windyga J., Shima M. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377(9):809–18. doi: 10.1056/NEJMoal703068.

13. Uchida N., Sambe T., Yoneyama K., Fukazawa N., Kawanishi T., Kobayashi S., Shima M. A first-in-human phase I study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood* 2016;127(13):1633–41. doi: 10.1182/blood-2015-06-650226.
14. Shima M., Hanabusa H., Taki M., Matsushita T., Sato T., Fukutake K., Fukazawa N., Yoneyama K., Yoshida H., Nogami K. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med* 2016;374(21):2044–53. doi: 10.1056/NEJMoa1511769.
15. Kitazawa T., Igawa T., Sampei Z., Muto A., Kojima T., Soeda T., Yoshihashi K., Okuyama-Nishida Y., Saito H., Tsunoda H., Suzuki T., Adachi H., Miyazaki T., Ishii S., Kamata-Sakurai M., Iida T., Harada A., Esaki K., Funaki M., Moriyama C., Tanaka E., Kikuchi Y., Wakabayashi T., Wada M., Goto M., Toyoda T., Ueyama A., Suzuki S., Haraya K., Tachibana T., Kawabe Y., Shima M., Yoshioka A., Hattori K. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med* 2012;18(10):1570–4. doi: 10.1038/nm.2942.
16. Инструкция по медицинскому применению препарата Эмицизумаб. [Электронный ресурс]: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96727.htm#farmakokinetika (дата обращения 09.2020). [Instructions for the medical use of the drug Emicizumab. [Electronic resource]: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96727.htm#farmakokinetika (appeal date 09.2020). (In Russ.)].
17. Schmitt C., Adamkewicz J.I., Xu J., Petry C., Catalani O., Young G., Negrier C., Callaghan M.U., Levy G.G. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Emicizumab in Persons with Hemophilia A with Factor VIII Inhibitors: HAVEN 1 Study. *Thromb Haemost* 2020. doi: 10.1055/s-0040-1717114.
18. Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I., Negrier C., Niggli M., Mancuso M.E., Schmitt C., Jiménez-Yuste V., Kempton C., Dhalluin C., Callaghan M.U., Bujan W., Shima M., Adamkewicz J.I., Asikanius E., Levy G.G., Kruse-Jarres R. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med* 2018;379(9):811–22. doi: 10.1056/NEJMoa1803550.
19. Oldenburg J., Mahlangu J.N., Kim B., Schmitt C., Callaghan M.U., Young G., Santagostino E., Kruse-Jarres R., Negrier C., Kessler C., Valente N., Asikanius E., Levy G.G., Windyga J., Shima M. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377(9):809–18. doi: 10.1056/NEJMoa1703068.
20. Young G., Liesner R., Chang T., Sidonio R., Oldenburg J., Jiménez-Yuste V., Mahlangu J., Kruse-Jarres R., Wang M., Uguen M., Doral M.Y., Wright L.Y., Schmitt C., Levy G.G., Shima M., Mancuso M.E. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* 2019;134(24):2127–38. doi: 10.1182/blood.2019001869.
21. Pipe S.W., Shima M., Lehle M., Shapiro A., Chebon S., Fukutake K., Key N.S., Portron A., Schmitt C., Podolak-Dawidziak M., Bienz N.S., Hermans C., Campinha-Bacote A., Kiiialainen A., Peerlinck K., Levy G.G., Jiménez-Yuste V. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with hemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2019;6(6):e295–305. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30054-7.
22. Srivastava A., Santagostino E., Dougall A., Kitchen S., Sutherland M., Pipe S.W., Manuel C., Mahlangu J., Ragni M.V., Windyga J., Llinás A., Goddard N.J., Mohan R., Poonnoose P.M., Feldman B.M., Zelman Lewis S., van den Berg H.M., Pierce G.F.; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020;26 Suppl 6:1–158. doi: 10.1111/hae.14046.
23. Collins P.W., Liesner R., Makris M., Talks K., Chowdary P., Chalmers E., Hall G., Riddell A., Percy C.L., Hay C.R., Hart D.P. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee. *Haemophilia* 2018;24:344–7. doi: 10.1111/hae.13495.
24. Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Полянская Т.Ю., Свирин П.В., Мамаев А.Н., Галстян Г.М. Гемофилия А. Клинические рекомендации, 2018. С. 17. [Zozulya N.I., Kumskova M.A., Polyanskaya T.Yu., Svirin P.V., Mamaev A.N., Galstyan G.M. Hemophilia A. Clinical guidelines, 2018. P. 17. (In Russ.)].
25. Jiménez-Yuste V., Santagostino E., Klamroth R., Castaman G., Shanmukhaiah C., Rangarajan S., García Chavez J., Martínez R., Kenet G., Robson S., Schmitt C., Meier O., Ozelo M. Second Interim Analysis Results from the STASEY Trial: A Single-Arm, Multicenter, Open-Label, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Emicizumab Prophylaxis in People with Hemophilia A (PwHA) with FVIII Inhibitors [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4 (Suppl 1).
26. Castaman G., Santagostino E., Kremer Hovinga J., Schutgens R., Robson S., Meier O., Jiménez-Yuste V. Surgical Experience from the Phase III STASEY Trial of Emicizumab Prophylaxis in Persons with Hemophilia A (PwHA) with FVIII Inhibitors: Data from the Second Interim Analysis [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4 (Suppl 1).
27. Roche - New follow-up phase III data reinforce the long-term benefit of Roche's Hemlibra for people with haemophilia A. [Electronic resource]: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-12-07.htm>.
28. Wall C., Xiang H., Palmer B., Collins P., Hart D., Hall G., Chalmers E., Benson G., Evans G., Liesner R., Makris M., Harrison C., Mangles S., Maclean R., Shapiro S., Stephensen D., Sartain P., Hay C. Real World Efficacy of Emicizumab in Haemophilia A with Inhibitors: A Report from the UK National Haemophilia Database [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4 (Suppl 1).
29. Rodriguez-Merchan E.C., De la Corte-Rodriguez H. Complications of hemophilia in the elbow: current management. *Expert Rev Hematol* 2020;13(9):991–1001. doi: 10.1080/17474086.2020.1803061.
30. Отчет по НИР «Определение количества пациентов с поставленным диагнозом Гемофилия А с ингибитором и без на территории РФ». М., 2019. С. 7. [Research report “Determination of the number of patients with a diagnosis of Hemophilia A with and without an inhibitor on the territory of the Russian Federation”. М., 2019. P. 7. (In Russ.)].