

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-99-107

Статистически значимое улучшение контроля гемофилии А: ретроспективный анализ эффективности и безопасности эмицизумаба у детей с тяжелой и ингибиторной формой гемофилии А

В.Ю. Петров, И.Н. Лаврентьева, В.В. Вдовин, П.В. Свирин

ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

Гемофилия А представляет собой серьезную проблему, особенно ее тяжелые и ингибиторные формы, приводя к тяжелым кровотечениям и осложнениям. Важность изучения эффективности и безопасности новых лечебных подходов, в частности применения эмицизумаба, неоспорима для улучшения качества жизни пациентов. Цель: оценить эффективность и безопасность эмицизумаба в профилактике кровотечений у детей с тяжелой и ингибиторной формами гемофилии А. Данное исследование не требовало одобрения этическим комитетом, так как анализировались обобщенные ретроспективные данные рутинной клинической практики. Все данные были деперсонифицированы. Исследование проводилось на основе ретроспективного анализа медицинских записей детей с диагнозом гемофилии А, получавших лечение в Морозовской ДГКБ за период с 2006 по 2022 г. Изучение охватывает 2 когорты пациентов: с тяжелой и ингибиторной формами гемофилии А. Анализ включал оценку частоты кровотечений, гемартрозов, госпитализаций и нежелательных реакций. В анализ вошли данные 45 пациентов с гемофилией А, проходивших лечение эмицизумабом с 2018 по 2022 г. Из них 30 детей имели тяжелую форму, а 15 – ингибиторную форму гемофилии А. Средний период наблюдения для тяжелой формы составил 17 мес, варьируя от 12 до 23 мес, для ингибиторной формы – 32 мес, с диапазоном от 11 до 51 мес. В группе пациентов с тяжелой формой гемофилии А наблюдалось статистически значимое ($p < 0,001$) снижение частоты всех видов кровотечений: 96,7% детей не имели ни одного эпизода гемартроза во время терапии эмицизумабом против 46,7% пациентов на предшествующей терапии концентратами FVIII. Ни одного спонтанного гемартроза не зарегистрировано. Аналогичные результаты были зафиксированы и в группе с ингибиторной формой гемофилии А: 93,3% детей не имели эпизодов гемартроза на фоне применения эмицизумаба против 13,3% во время предшествующей терапии препаратами шунтирующего действия. За все время наблюдения в когорте пациентов с тяжелой формой гемофилии А произошло 3 кровотечения, в когорте детей с ингибиторной формой – 1 кровотечение. До применения эмицизумаба из 391 эпизода кровотечений, случившихся у 45 детей, 218 были спонтанными. Нежелательные явления зарегистрированы у 7 пациентов, они проявлялись гиперемией в месте введения на первую или первую и вторую инъекции эмицизумаба и проходили самостоятельно. Других нежелательных явлений не было; 90% детей с тяжелой формой гемофилии А и 73,3% детей с ингибиторной формой не отмечали каких-либо нежелательных явлений при применении эмицизумаба. Эмицизумаб демонстрирует высокую эффективность и безопасность в лечении детей с тяжелой формой гемофилии А, как с ингибиторами, так и без них. Препарат значительно снижает частоту кровотечений и улучшает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: гемофилия А, эмицизумаб, тяжелая форма, ингибиторная форма, профилактика, ретроспективный анализ, клиническая эффективность, безопасность

Петров В.Ю. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (1): 99–107.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-99-107

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 29.12.2023

Принята к печати 16.02.2024



EDN: LYVITD

Контактная информация:

Петров Виктор Юрьевич,
д-р мед. наук, врач-гематолог отделения гематологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»
Адрес: 119049, Москва,
4-й Добрынинский переулок, 1/9
E-mail: petrovhemcentr@yandex.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 29.12.2023

Accepted 16.02.2024

Statistically significant improvement in hemophilia A control: a retrospective analysis of the effectiveness and safety of emicizumab in children with severe and inhibitor forms of hemophilia A

V.Yu. Petrov, I.N. Lavrentyeva, V.V. Vdovin, P.V. Svirin

*The Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Moscow***Correspondence:**

Victor Yu. Petrov,

Dr. Med. Sci., a hematologist of the

Department of Hematology

at the Morozov Children's City Clinical Hospital

of the Department of Health of Moscow

Address: 1/9 4th Dobryninsky lane,

119049 Moscow, Russia

E-mail: petrovhemcentr@yandex.ru

Hemophilia A presents a serious problem, especially in its severe and inhibitor forms, leading to severe bleeding and complications. The importance of studying the effectiveness and safety of new treatment approaches, particularly emicizumab, is undeniable for improving the quality of life of patients. Aim: to evaluate the effectiveness and safety of emicizumab in the prevention of bleeding in children with severe and inhibitor forms of hemophilia A. Ethical approval was not required since the study only involved the use of generalized retrospective data obtained during routine clinical practice. All data were depersonalized. A retrospective analysis of medical records of 45 children treated at the Morozov Children's Hospital from 2006 to 2022 was carried out. The study included two cohorts: those with severe hemophilia A and those with inhibitor forms. The analysis included an assessment of the frequency of bleeding and hemarthrosis episodes, hospital admissions, and adverse reactions. The analysis included data from 45 patients with hemophilia A who underwent treatment with emicizumab from 2018 to 2022. Of these, 30 children had a severe form of hemophilia A, and 15 had an inhibitor form. The median follow-up period for a severe form was 17 months, ranging from 12 to 23 months, while for an inhibitor form, it was 32 months, with a range of 11 to 51 months. In the group with severe hemophilia A, a statistically significant ($p < 0.001$) reduction in the frequency of all types of bleeding was observed: 96.7% of children had no episodes of hemarthrosis during emicizumab therapy, compared to 46.7% of patients previously treated with FVIII concentrates. No spontaneous hemarthrosis was registered. Similar results were observed in the group with an inhibitor form of hemophilia A: 93.3% of children had no hemarthrosis episodes while using emicizumab compared to 13.3% during previous treatment with bypassing agents. Over the entire follow-up period, there were 3 bleedings in the cohort of children with severe hemophilia A and 1 bleeding in the cohort of children with inhibitor hemophilia A. Prior to the use of emicizumab, out of 391 bleeding episodes that occurred in 45 children, 218 were spontaneous. Adverse events were recorded in 7 children, manifesting as erythema at the injection site after the first or first and second emicizumab injections and resolving spontaneously. There were no other adverse events; 90% of children with severe hemophilia A and 73.3% of children with inhibitor hemophilia A did not report any adverse events during the use of emicizumab. Emicizumab demonstrates high effectiveness and safety in the treatment of children with severe hemophilia A, both with and without inhibitors. The drug significantly reduces the frequency of bleeding episodes and improves the quality of life of patients.

Key words: hemophilia A, emicizumab, severe form, inhibitor form, prophylaxis, retrospective analysis, clinical effectiveness, safety

Petrov V.Yu., et al. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2024; 23 (1): 99–107.

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-99-107

Гемофилия А представляет собой наследственное нарушение свертывания крови, вызванное дефицитом или отсутствием фактора свертывания крови VIII (FVIII). Особенно серьезной проблемой становятся ее фенотипически тяжелые формы и случаи, когда у пациентов образуются ингибиторы к FVIII. Эти состояния сопровождаются тяжелыми продолжительными кровотечениями, гемартрозами и ортопедическими осложнениями, что не только ухудшает качество жизни пациента и его семьи, но и может влиять на социальную адаптацию детей, возможность посещения учебных учреждений и выбор профессии в будущем.

В этом контексте исследование, направленное на оценку эффективности и безопасности эмицизумаба в лечении гемофилии А у детей, становится крайне важным.

Несмотря на уже существующие данные из обширной программы клинических исследований III фазы [1–7], оценка реальной клинической практики не менее важна для врачей, поскольку она позволяет понять, как новые подходы к лечению внедряются в повседневную медицинскую практику и как они сказываются на результатах терапии и качестве жизни пациентов. Такой анализ также способствует выявлению факторов, влияющих на результаты лечения в реальных условиях, и может подчеркнуть, какие преимущества новые методы могут принести, снижая бремя болезни для пациентов.

Цель данного анализа – оценка эффективности и безопасности профилактического применения эмицизумаба у детей с тяжелой и ингибиторной формами гемофилии А в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты

Исследование проводилось на основе ретроспективного анализа медицинских записей детей с гемофилией А, получавших лечение в Морозовской ДГКБ за период с 2006 по 2022 г. Для включения в исследование участники должны были иметь подтвержденный диагноз врожденной гемофилии А тяжелой (активность FVIII менее 1%) или ингибиторной (титр ингибитора FVIII более 0,6 БЕ) формы, получать терапию эмицизумабом не менее 6 мес и иметь доступные медицинские записи с подробными данными об их состоянии и лечении.

Материалы

Медицинские записи участников исследования, включающие данные об установленном диагнозе гемофилии А, истории лечения, частоте и локализации геморрагических проявлений и результатах лабораторных исследований.

Методы

Был проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации детей с разделением на

2 когорты: пациенты с тяжелой формой гемофилии А (врожденный дефицит FVIII менее 1% активности) и дети с осложненной ингибиторной формой гемофилии А. Всем пациентам был назначен препарат эмицизумаб (Гемлибра, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) в качестве профилактической терапии гемофилии А. В ходе исследования анализировались данные о возрасте пациентов, возрасте установления диагноза, возрасте обнаружения ингибитора для соответствующей когорты, выраженность клинической картины и вид предшествующей терапии. За критерии оценки эффективности были приняты медиана годовой частоты всех кровотечений, медиана годовой частоты спонтанных кровотечений, медиана годовой частоты гемартрозов, медиана годовой частоты кровотечений, потребовавших терапии, частота госпитализаций и количество дней госпитализаций. Безопасность терапии оценивалась на основании записей в медицинской документации о нежелательных реакциях.

Статистический анализ

При анализе количественных данных проведено предварительное тестирование переменной на нормальность распределения с помощью теста Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения параметр представляется в виде среднего значения и его стандартного отклонения, при отклонении от нормального распределения параметр представляется в виде медианы (Q1; Q3). При сравнении параметров до/после терапии в случае нормального распределения используется парный t-тест Стьюдента, в случае логарифмического нормального распределения t-тест применяется к логарифмическому преобразованию исходного параметра. При иных распределениях применяется W-критерий Вилкоксона для связанных выборок.

Этические соображения

Данное исследование не требовало одобрения этическим комитетом, так как анализировались обобщенные ретроспективные данные рутинной клинической практики. Все данные были деперсонифицированы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены данные 45 пациентов, получавших терапию эмицизумабом в период с 2018 по 2022 г. Из них 30 пациентов имели тяжелую форму гемофилии А и у 15 детей установлен диагноз осложненной гемофилии А. Таким образом, 33% когорты имеют осложненную ингибиторную форму гемофилии А, что в целом сопоставимо с общей когортой всех пациентов с гемофилией А как по

нашим, так и по мировым данным [8, 9]. Далее результаты по каждой когорте будут представлены отдельно.

Результаты применения эмицизумаба в когорте пациентов с тяжелой формой гемофилии А

В ходе проведенного исследования был выполнен демографический анализ когорты детей с тяжелой формой гемофилии А. Всего в исследование вошли данные 30 пациентов. Медиана возраста участников на момент сбора данных составила 5,7 (2–20) года. Медиана возраста установления диагноза составила 6,5 (0–75) месяцев, что указывает на то, что заболевание у большинства детей было выявлено на первом году жизни. Активность FVIII при первичном определении составила в среднем 0,63% (0,1–0,9%). Важно отметить, что большинство (93,3%) детей в этой когорте не имели отягощенного семейного анамнеза гемофилии А. Это может быть объяснено как появлением случайных мутаций, так и недостаточностью анамнестических данных. У 13,3% детей в исследуемой группе были зарегистрированы жизнеугрожающие кровотечения в анамнезе. Из них 6,7% пациентов имели кровотечения с локализацией в центральной нервной системе и 6,7% – в желудочно-кишечном тракте.

Анализ эффективности предшествующей терапии концентратами FVIII

В исследуемой группе 76,7% пациентов получали препараты FVIII в профилактическом режиме и 23,3% – терапию «по требованию». Медиана годовой частоты всех кровотечений составила 2,8 (0–6) эпизода и 2,7 (0–6) эпизода кровотечений в год требовали дополнительного введения препаратов FVIII. Спонтанный характер имели 26,7% кровотечений, в том числе у 9,9% пациентов их число составило 3 и более в год. У 53,3% пациентов случился 1 эпизод гемартроза и более. Это привело к формированию суставов-мишеней у 14,8% детей. Для остановки кровотечения были госпитализированы 37,9% пациентов, среднее количество дней госпитализации составило 2,75 (0–14) и 31% детей провели в стационаре более 6 дней.

Анализ эффективности применения эмицизумаба для профилактики эпизодов кровотечений в когорте пациентов с тяжелой формой гемофилии А

Период наблюдения у детей с тяжелой неингибиторной формой гемофилии А, принимающих эмицизумаб, составил 17 (12–23) мес. Для оценки эффективности данного препарата проводилось измерение медианного изменения параметров эффективности за период наблюдения на терапии эмицизумабом по отношению к аналогичным параметрам в течение 12 мес на предшествующей терапии.

Применение эмицизумаба в нашей когорте детей с тяжелой гемофилией А без ингибиторов к FVIII привело к статистически значимому снижению медианы частот всех кровотечений, спонтанных кровотечений, гемартрозов и кровотечений любой локализации, требующих терапии. Это ожидаемо привело к снижению как числа госпитализаций, так и общей продолжительности госпитализаций (таблица 1).

При оценке показателя «Частота всех кровотечений» обнаружено, что 90% пациентов из нашей когорты не имели эпизодов кровотечений на фоне применения эмицизумаба против 3,3% на предыдущей терапии концентратами FVIII; 46,7% детей имели от 3 до 6 эпизодов кровотечений в течение года на предшествующей терапии FVIII, в то время как ни у одного ребенка не зарегистрировано более 2 эпизодов кровотечений за весь период наблюдения на терапии эмицизумабом (рисунки 1). Большинство кровотечений у пациентов после смены терапии на эмицизумаб носили травматический характер. Эпизод спонтанного кровотечения случился у одного ребенка из всей когорты.

При оценке частоты гемартрозов также обращает на себя внимание значимое снижение их числа на фоне применения эмицизумаба: 96,7% детей не имели ни одного эпизода гемартроза во время терапии эмицизумабом против 46,7% пациентов на предшествующей терапии препаратами концентрата FVIII (рисунки 2). Все эпизоды гемартрозов у пациентов на фоне применения эмицизумаба носили посттравматический характер.

Результаты исследования в когорте пациентов с осложненной ингибиторной формой гемофилии А

Всего проведен анализ данных 15 детей с ингибиторной формой гемофилии А. Медиана возраста

участников на момент сбора данных составила 8,08 (3,5–18) года. Медиана возраста установления диагноза составила 7 (0–36) месяцев. Медиана активности FVIII при первичном определении составила в среднем 0,8% (0–1,3%), а медиана титра ингибитора при первичном обнаружении – 8,3 БЕ с широким разбросом значений от 1,8 до 118,6 БЕ. В среднем проходило 12,7 мес терапии концентратами FVIII до первого обнаружения ингибитора, у 1 пациента ингибитор был выявлен после единичного введения концентрата FVIII и еще у 3 – в период от 2 до 5 мес. Медиана возраста трансформации гемофилии А в осложненную ингибиторную форму в наблюдаемой когорте составила 16,5 (5–63) мес. Как и в когорте детей с тяжелой неингибиторной формой, 93,3% детей не имели отягощенного семейного анамнеза гемофилии А. У 3 (20%) из 15 детей были зарегистрированы жизнеугрожающие кровотечения (забрюшинные гематомы) в анамнезе.

Анализ эффективности предшествующей терапии препаратами шунтирующего действия

Доля пациентов, которые получали препараты шунтирующего действия (ПШД) в профилактическом режиме, была меньше, чем в когорте детей с тяжелой гемофилией А без ингибиторов и составила 60% против 76,7%. Из-за короткого периода полувыведения ПШД их профилактическое введение создает высокую лечебную нагрузку как на ребенка, так и на семью. У 5 (33,3%) из 15 детей были предприняты попытки проведения терапии индукции иммунной толерантности с отрицательным результатом: ни у одного пациента не достигнуто целевого снижения титра ингибитора, в 2 случаях отмечено нарастание титра ингибитора к FVIII в 2,4 и 5,3 раза. У 53,3%

Таблица 1

Снижение медианы показателей эффективности профилактической терапии гемофилии А при применении эмицизумаба в сравнении с предшествующей терапией концентратами FVIII

Table 1

Reduction in the median values of the effectiveness parameters of hemophilia A prophylactic treatment with the use of emicizumab compared to previous FVIII therapy

Параметр Parameter	Изменение медианы показателя* Median change*	95% доверительный интервал 95% confidence interval	p-значение** p-value**
Количество всех кровотечений All bleeding episodes	-3	(-3,5; -2)	< 0,001
Количество спонтанных кровотечений Spontaneous bleeding episodes	-2	(-3,5; -1)	0,013
Количество гемартрозов Hemarthrosis episodes	-2	(-2,5; -1,5)	< 0,001
Количество кровотечений, потребовавших терапии Treated bleeding	-2	(-3; -2)	< 0,001
Общее количество дней всех госпитализаций Total number of days at hospital	-7	(-10; -5)	0,004
Количество госпитализаций по факту кровотечения Number of hospital admissions due to bleeding	-1	(-1; -1)	0,002

Примечание. Здесь и в таблице 2: * – отрицательное значение медианного изменения говорит о снижении частоты кровотечений и преимуществе исследуемого терапевтического подхода в сравнении с историческим контролем (применение предшествующей терапии), положительное значение медианного изменения – о повышении частоты кровотечений и преимуществе терапии, применяемой в историческом контроле в сравнении с исследуемым подходом; ** – изменение считается статистически значимым при $p < 0,05$.

Note. Here and in table 2: * – a negative median change value indicates a reduction in the frequency of bleeding episodes and an advantage of the investigational therapeutic approach compared to the historical control (previous treatment), a positive median change value indicates an increase in the frequency of bleeding episodes and an advantage of the therapy used in a historical control group compared to the investigational approach; ** – changes are considered statistically significant at $p < 0,05$.

Рисунок 1

Частота всех кровотечений в когорте детей с тяжелой формой гемофилии А на фоне терапии концентратами FVIII (А) и эмицизумабом (Б)

Figure 1

Frequency of all bleeding episodes in the cohort of children with severe hemophilia A during treatment with FVIII concentrates (А) and emicizumab (Б)

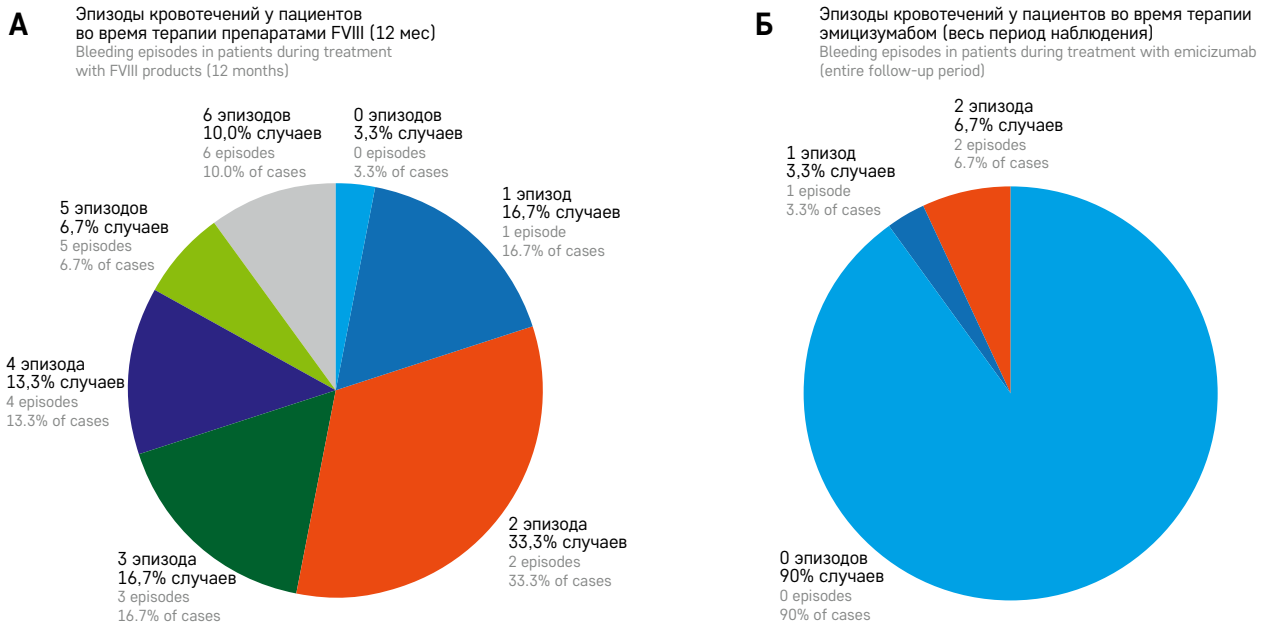
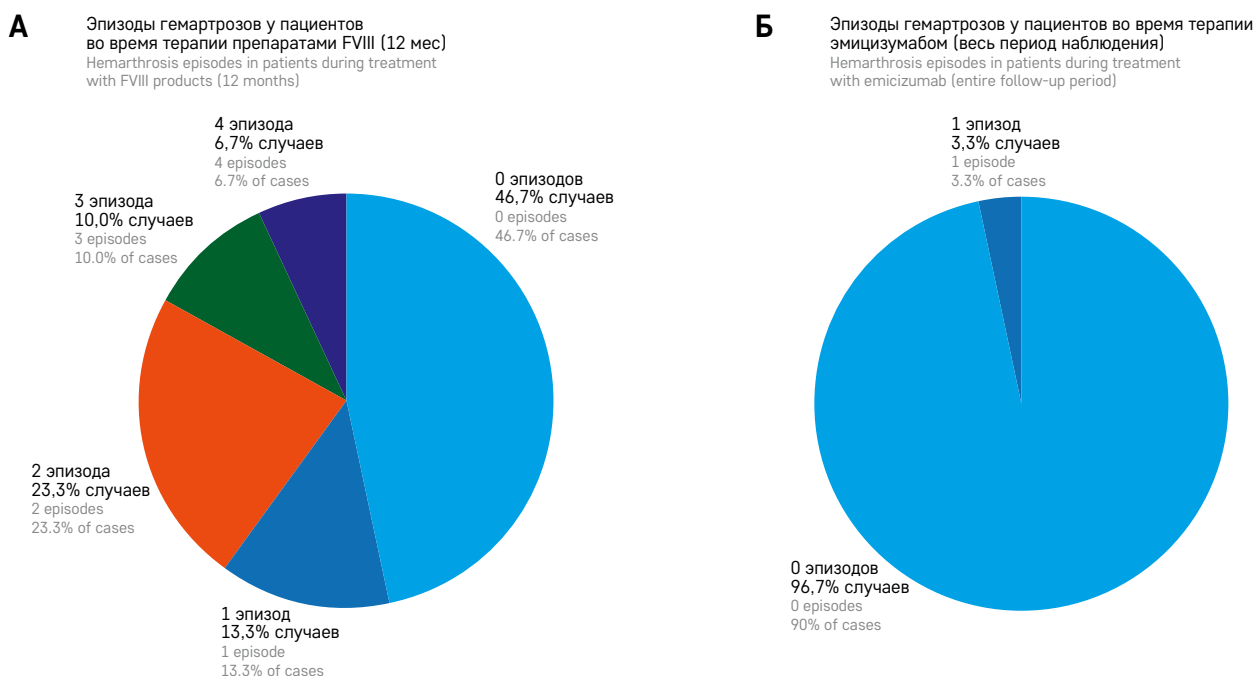


Рисунок 2

Частота гемартрозов в когорте детей с тяжелой формой гемофилии А на фоне терапии концентратами FVIII (А) и эмицизумабом (Б)

Figure 2

Frequency of hemarthroses in the cohort of children with severe hemophilia A during treatment with FVIII concentrates (А) and emicizumab (Б)



пациентов для купирования кровотечений требовалось применение комбинации антиингибиторного коагуляционного комплекса и эптакга альфа активированного, так монотерапия ни одним из ПШД не приводила хоть к сколько-нибудь удовлетворительному контролю кровотечений.

Несмотря на интенсивную гемостатическую терапию, медиана годовой частоты всех кровотечений в когорте детей с ингибиторной формой гемофилии А составила 19 (0–44) эпизодов в год и все кровотечения требовали дополнительного введения ПШД для их остановки. Медиана спонтанных кровотечений

составила 10 (0–36) эпизодов в год, в том числе у 8 из 15 пациентов их число составило 10 и более в год. Медиана годовой частоты гемартрозов составила 4 (0–33) эпизода в год. У 73,4% пациентов случилось 2 эпизода гемартроза и более в год и 53,3% детей перенесли 4 гемартроза или более в течение года. У 35,7% пациентов сформированы суставы-мишени и у 14,3% из них было по 2 сустава-мишени.

Среднее число госпитализаций за год на терапии ПШД в группе пациентов с ингибиторной формой гемофилии А незначительно отличается от аналогичного параметра в группе детей с тяжелой формой без ингибитора к FVIII и составило 3,3 (0–25) эпизода. Однако обращает на себя внимание большая продолжительность пребывания в стационаре: в среднем 27,63 (0–225) дня провел каждый ребенок с ингибиторной формой гемофилии А в стационаре, что говорит о более сложном и длительном купировании кровотечений при развитии ингибиторной формы заболевания.

Анализ эффективности применения эмицизумаба для профилактики эпизодов кровотечений в когорте пациентов с ингибиторной формой гемофилии А

Период наблюдения детей с тяжелой ингибиторной формой гемофилии А на терапии эмицизумабом составил 32 (11–51) мес. Для оценки эффективности эмицизумаба проводилось измерение медианного изменения параметров эффективности за период наблюдения на терапии данным препаратом по отношению к аналогичным параметрам в течение 12 мес на предшествующей терапии. Применение эмицизумаба в когорте детей с ингибиторной формой гемофилии А так же, как и в когорте больных с тяжелой формой гемофилии А без ингибитора, привело к статистически значимому снижению медианы частот всех кровотечений, спонтанных кровотечений, гемартрозов и крово-

течений любой локализации, требующих терапии, и снижению частоты и продолжительности госпитализаций (таблица 2).

При оценке показателя «Частота всех кровотечений» обнаружено, что только у 2 из 15 пациентов случилось кровотечение в период применения эмицизумаба. У одного пациента кровотечение было посттравматическим и развилось в результате падения и перелома костей предплечья, а у другого – вследствие одномоментного удаления 2 зубов. Оба случая потребовали однодневной терапии эптакогом альфа активированным. Ни одного спонтанного кровотечения в когорте детей с ингибиторной формой гемофилии А зарегистрировано не было.

За все время наблюдения был только 1 эпизод гемартроза в когорте детей с ингибиторной гемофилией А, развившийся в результате перелома кости предплечья. Таким образом, у 93,3% детей не было ни одного эпизода гемартроза и у 100% пациентов не было спонтанных гемартрозов в период профилактического применения эмицизумаба. Во время предшествующей терапии ПШД доля детей без гемартрозов составила 13,3% (рисунок 3).

Также обращает на себя внимание снижение кумулятивной дозы ПШД и продолжительности терапии кровотечений: у одного и того же пациента был эпизод посттравматического гемартроза на фоне профилактического применения ПШД и через год на фоне применения эмицизумаба. На фоне применения ПШД для купирования гемартроза потребовалось дополнительно ввести антиингибиторный коагулянтный комплекс в кумулятивной дозе 500 Ед/кг и эптаког альфа активированный в кумулятивной дозе 600 мг/кг, общая продолжительность терапии гемартроза составила 5 дней. На фоне применения эмицизумаба при развитии посттравматического гемартроза у этого же ребенка было введено 90 мг/кг эптакога альфа активированного и

Таблица 2

Снижение медианы показателей эффективности профилактической терапии гемофилии А при применении эмицизумаба в сравнении с предшествующей терапией ПШД

Table 2

Reduction in the median values of the effectiveness parameters of hemophilia A prophylactic treatment with the use of emicizumab compared to previous bypassing agent therapy

Параметр Parameter	Медианное изменение* Median change*	95% доверительный интервал 95% confidence interval	p-значение** p-value**
Количество всех кровотечений All bleeding episodes	-19	(-30; -10)	< 0,001
Количество спонтанных кровотечений Spontaneous bleeding episodes	-14,5	(-22,5; -8)	0,002
Количество гемартрозов Hemarthrosis episodes	-4	(-2; -5)	< 0,001
Количество кровотечений, потребовавших дополнительного введения ПШД Bleeding episodes which required additional administration of bypassing agents	-19	(-30; -10)	< 0,001
Общее количество дней всех госпитализаций Total number of days at hospital	-18	(-21; -5)	< 0,001
Количество госпитализаций по факту кровотечения Number of hospital admissions due to bleeding	-2	(-3; -1)	< 0,001

продолжительность терапии составила 1 день, после чего гемартроз был купирован.

Анализ безопасности применения эмицизумаба для профилактики эпизодов кровотечений в когорте детей с тяжелой формой гемофилии А без ингибиторов и ингибиторной формой гемофилии А

Оценка вероятности развития нежелательного явления при применении эмицизумаба в когорте детей с тяжелой формой гемофилии А составила 0,1 (95% доверительный интервал 0,021–0,256) и 0,267 (95% доверительный интервал 0,078–0,551) в когорте детей с ингибиторной формой гемофилии А. Относительно большая вероятность развития нежелательного явления в когорте детей с ингибиторной формой гемофилии А может быть объяснена меньшей выборкой в этой группе.

Единственным нежелательным явлением, зарегистрированным при применении эмицизумаба в нашей когорте, была реакция в месте введения на первое или 2 первых введения эмицизумаба, не потребовавшая отмены препарата или дополнительной терапии. Серьезных нежелательных явлений, тромботических событий или явлений, потребовавших отмены/модификации режима введения эмицизумаба не зарегистрировано: 90% детей с тяжелой формой гемофилии А и 73,3% пациентов с ингибиторной формой гемофилии А не отмечали каких-либо нежелательных явлений при применении эмицизумаба (рисунки 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В этом исследовании мы проанализировали данные по применению эмицизумаба у детей с тяжелой формой гемофилии А без ингибиторов к FVIII и с ингибиторной формой гемофилии А, накопленные за период более 4 лет. Ограничением данной работы является ее ретроспективный характер и тот факт, что все пациенты наблюдались в одном медицинском центре, принятые в нашем учреждении клинические практики могли повлиять на исходы и результаты терапии.

До начала терапии эмицизумабом как в когорте пациентов с тяжелой формой гемофилии А, так и у детей с ингибиторной формой большинство получали профилактическое лечение: 76,7% и 60% соответственно. Среди пациентов с ингибиторной формой 53,3% детей получали сочетанную терапию из комбинации ПШД. Тем не менее, несмотря на проводимую профилактическую терапию, частота кровотечений, потребовавших терапии, в группе детей с тяжелой формой гемофилии А составила 2,7 эпизода в год, у пациентов с ингибиторной формой 19 эпизодов в год требовали дополнительного введения ПШД.

Один эпизод гемартроза или более в течение года перенесли 53,3% детей с тяжелой формой гемофилии А, 73,4% пациентов с ингибиторной формой гемофилии А перенесли 2 гемартроза и более в год. Недостаточный контроль кровотечений привел к формированию суставов-мишеней у 14,3% и 35,7% в группах детей с тяжелой формой гемофилии А и ингибиторной формой заболевания соответственно.

Жизнеугрожающие кровотечения зарегистрированы у 13,3% детей с тяжелой формой гемофилии А и у 20% – с ингибиторной формой заболевания.

Все это говорит о недостаточном контроле над заболеванием на фоне применения концентратов FVIII и ПШД и высоком риске артропатии, инвалидизации и социальной дезадаптации детей по мере нарастания осложнений гемофилии.

Результаты эффективности и безопасности эмицизумаба в нашей когорте детей были сопоставимы с результатами, продемонстрированными в исследованиях HAVEN 1–4 [1–4], HAVEN 7 [5] и в работе П.А. Жаркова и соавт. [10].

На фоне применения эмицизумаба статистически значимо снизилась частота всех кровотечений, спонтанных кровотечений и гемартрозов у детей в нашей когорте, независимо от наличия ингибитора к FVIII. За период наблюдения спонтанное кровотечение случилось только у 1 из 45 наблюдаемых детей, остальные 6 кровотечений имели посттравматический характер или возникли после ятрогенных вмешательств. До применения эмицизумаба из 391 эпизода кровотечений, случившихся у 45 детей, 218 были спонтанными.

После смены профилактической терапии на подкожное введение эмицизумаба 96,7% детей с тяжелой гемофилией А и 93,3% пациентов с ингибиторной формой заболевания не перенесли ни одного эпизода гемартрозов за период наблюдения и 2 эпизода гемартрозов, которые случились в нашей когорте детей, имели посттравматический характер. Кроме 2 посттравматических гемартрозов других суставных кровотечений зарегистрировано не было.

При развитии гемартроза снизилась кумулятивная доза эптакога альфа активированного, необходимая для купирования кровотечения, с 600 мг/кг до применения эмицизумаба до 90 мг/кг на его фоне. Кроме того, ранее было необходимо дополнительное введение 500 ЕД/кг антиингибиторного коагулянтного комплекса, что не потребовалось при профилактическом применении эмицизумаба, и монотерапии эптакогом альфа активированным было достаточно для купирования гемартроза.

Мы обратили внимание на то, что ни 1 ребенок с тяжелой формой гемофилии А не был госпитализирован для купирования кровотечений и, таким образом, больница не понесла расходов на госпитализацию этой когорты детей.

Рисунок 3

Частота гемартрозов в когорте детей с тяжелой формой гемофилии А на фоне терапии ПШД (А) и эмицизумабом (Б)

Figure 3

Frequency of hemarthrosis episodes in the cohort of children with severe hemophilia A during treatment with bypassing agents (A) and emicizumab (Б)

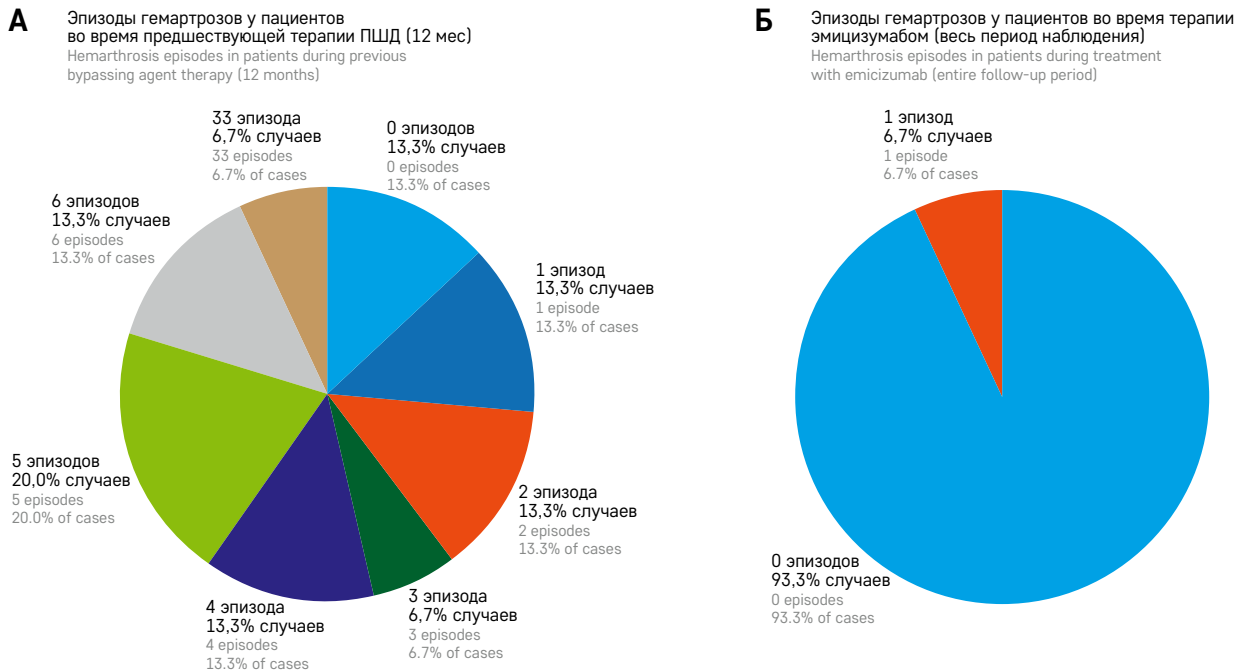
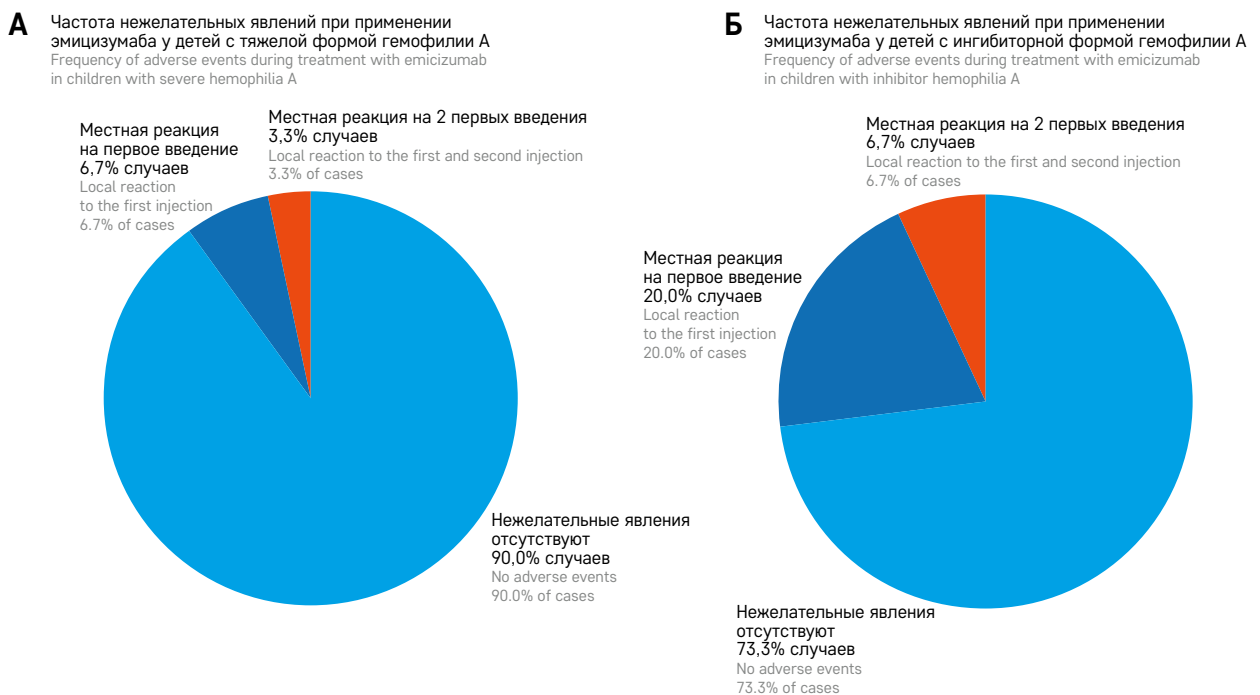


Рисунок 4

Частота развития нежелательных реакций при применении эмицизумаба в группе детей с тяжелой неингибиторной (А) и ингибиторной (Б) формами гемофилии А

Figure 4

Frequency of adverse reactions during the use of emicizumab in the group of children with a severe non-inhibitor (A) and inhibitor (Б) forms of hemophilia A



У 7 из 45 наших пациентов отмечалась реакция в месте введения на первое или 2 первых введения эмицизумаба. В дальнейшем нежелательных реакций больше не наблюдалось. Схожие данные демонстрировали в своей публикации M.U. Callaghan и соавт. [11]. Вероятность риска развития реакции составила 0,1 (95% доверительный интервал 0,021–0,256) для пациентов с тяжелой формой гемофилии А и 0,267 (95% доверительный интервал 0,078–0,551) для детей с ингибиторной формой гемофилии А. Все нежелательные явления были представлены только реакциями в месте введения, других побочных реакций не зарегистрировано. Похожие результаты безопасности были продемонстрированы в недавно опубликованных данных исследования HAVEN 7 [5]. Тяжелых, фатальных реакций, тромботических явлений или реакций, потребовавших отмены или изменения режима введения эмицизумаба, не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают высокую эффективность и безопасность эмицизумаба при лечении гемофилии А у детей как с тяжелой формой

заболевания без ингибиторов к FVIII, так и с ингибиторной формой. Применение данного препарата статистически значимо снизило частоту всех кровотечений, частоту спонтанных кровотечений и гемартрозов, улучшая качество жизни пациентов и сокращая необходимость госпитализации и медицинских вмешательств. Эмицизумаб обоснованно занимает свое место в реальной клинической практике как более эффективное средство профилактики гемофилических кровотечений без серьезных нежелательных эффектов у пациентов с тяжелым фенотипом заболевания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Petrov V.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4583-1137>

Lavrentyeva I.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2747-695X>

Vdovin V.V. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7912-3707>

Svirin P.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8461-6077>

Литература

- Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I., Negrier C., Niggli M., Mancuso M.E., et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med* 2018; 379 (9): 811–22.
- Oldenburg J., Mahlangu J.N., Kim B., Schmitt C., Callaghan M.U., Young G., et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377 (9): 809–18.
- Young G., Liesner R., Chang T., Sidonio R., Oldenburg J., Jiménez-Yuste V., et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* 2019; 134 (24): 2127–38.
- Pipe S.W., Shima M., Lehle M., Shapiro A., Chebon S., Fukutake K., et al. 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.
- Pipe S.W., Collins P., Dhalluin C., Kenet G., Schmitt C., Buri M., et al. Emicizumab Prophylaxis for the Treatment of Infants with Severe Hemophilia A without Factor VIII Inhibitors: Results from the Interim Analysis of the HAVEN 7 Study. *Blood* 2022; 140 (Suppl 1): 457–9.
- Renchi Y., Wang S., Wang X., Sun J., Chuansumrit A., Zhou J., et al. Prophylactic emicizumab for hemophilia A in the Asia-Pacific region: A randomized study (HAVEN 5). *Res Pract Thromb Haemost* 2022; 6 (2): e12670.
- Négrier C., Mahlangu J., Lehle M., Chowdary P., Catalani O., Jiménez-Yuste V., et al. Emicizumab prophylaxis in persons with mild or moderate hemophilia A: results from the interim analysis of the HAVEN 6 study. *Blood* 2021; 138: 343.
- Lusher J.M., Arkin S., Abildgaard C.F., Schwartz R.S. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy, and development of inhibitors. *Kogenate Previously Untreated Patient Study Group. N Engl J Med* 1993; 328: 453–9.
- Oldenburg J., Brackmann H.H., Schwaab R. Risk factors for inhibitor development in hemophilia A. *Haematologica* 2000; 85: 7–13.
- Жарков П.А., Воронин К.А., Флоринский Д.Б., Андреева Т.А., Батдыева Д.Б., Горошкова М.Ю. и др. Применение эмицизумаба у детей с гемофилией А без ингибиторов в реальной клинической практике. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2023; 22 (4): 96–101. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-96-101 [Zharkov P.A., Voronin K.A., Florinskiy D.B., Andreeva T.A., Batdiyeva D.B., Goroshkova M.Yu., et al. The use of emicizumab in children with hemophilia A without inhibitors in the real-world clinical setting. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22 (4): 96–101. (In Russ.)].
- Callaghan M.U., Negrier C., Paz-Priel I., Chang T., Chebon S., Lehle M., et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood* 2021; 137 (16): 2231–42.