



# Leczenie Hemlibra – przypadki kliniczne (doświadczenia własne)

---

Ewa Stefańska-Windyga

Instytut Hematologii i Transfuzjologii

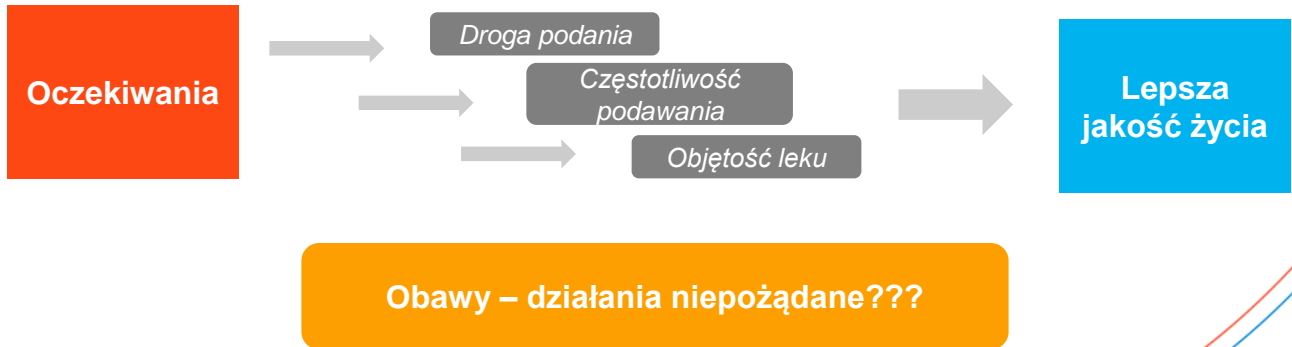
*Warszawa 23.03.2019 r.*



# Początki...

Kwiecień 2016 – pierwsi pacjenci w badaniu Haven 1

- Pacjenci z inhibitorem (high responder)
- Bez efektu ITI lub bez możliwości włączenia do ITI
- Zaawansowana artropatia
- Wiek: 37-50 lat



# Początki...

Pierwsze dawki leku podawane co tydzień w ośrodku

- Sporadycznie przypadki miejscowych odczynów w miejscu podania leku
- Nie obserwowano uogólnionych reakcji niepożądanych



**Pacjenci otrzymali emicizumab  
do leczenia domowego:**

- 1 raz w tygodniu s.c.
- dawka 1,5 mg/kg mc.

•Tolerancja emicizumabu bardzo dobra

•Żaden z pacjentów nie wymagał zwiększenia dawki leku

# 38-letni pacjent z ciężką hemofilią A

- Rozpoznanie hemofilii w 4. rż
  - VIII:C <1%;
  - Nikt w rodzinie nie ma rozpoznanej skazy krwotocznej
- Leczenie „na żądanie”, kontrola inhibitora sporadycznie
- W 10. rż brak w ocenie klinicznej skuteczności leczenia krwawień
- Wykryto inhibitor wobec czynnika VIII w mianie 145 j.B/ml



**Maksymalne miano inhibitora 180 j.B/ml**

# 38-letni pacjent z ciężką hemofilią A

- Podjęto próbę ITI - nieskuteczna
- Pacjent leczony APCC oraz rFVIIa „na żądanie”
- **Nawracające samoistne krwawienia dostawowe**
  - zaawansowana artropatia (stawy skokowe, kolanowe),
  - rehabilitacja sporadycznie (obawa przed krwawieniami)
- Przebyte zabiegi operacyjne: neguje
- **Choroby współistniejące:**
  - nadciśnienie tętnicze
- Pacjent pracuje zawodowo

# 38-letni pacjent z ciężką hemofilią A

## Udział w badaniu Pro-Feiba

- Leczenie „na żądanie” (6 miesięcy) vs profilaktyka APCC (6 miesięcy):

dawka: 77 U/kg mc. 3 razy w tygodniu

- Zmniejszenie liczby krwawień z 16 (terapia „na żądanie”) do 3 (profilaktyka)
- W trakcie badania intensywna praca, rehabilitacja



**Po zakończeniu badania  
powrót do leczenia „na żądanie”**

# 38-letni pacjent z ciężką hemofilią A

Udział w badaniu Haven 1

Tolerancja leczenia i skuteczność terapii bardzo dobra

- Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku badanego poza miejscowym odczynem przy pierwszych podaniach leku



**W ciągu 145 tygodni leczenia  
– brak krwawień samoistnych i pourazowych**

# 37-letni pacjent z ciężką hemofilią A

- Rozpoznanie hemofilii w 3. rż
  - VIII:C <1%;
  - starszy brat pacjenta ma ciężką hemofilię A powikłaną inhibitorem (nikt więcej w rodzinie nie ma rozpoznanej skazy krwotocznej)
- Leczenie „na żądanie” przez 12 lat, kontrola inhibitora sporadycznie
- W 15. rż brak w ocenie klinicznej skuteczności leczenia krwawień
- Wykryto inhibitor wobec czynnika VIII w mianie 150 j.B/ml



**Maksymalne miano inhibitora 150 j.B/ml**

*Dane własne autora*



# 37-letni pacjent z ciężką hemofilią A

- Nigdy nie podjęto próby ITI
- Pacjent leczony APCC oraz rFVIIa „na żądanie”
- Nawracające samoistne krwawienia dostawowe
  - Zaawansowana artropatia (pacjent porusza się o 2 kulach)
- Przebyte zabiegi:
  - synowektomia izotopowa obu stawów skokowych
  - synowektomia izotopowa prawego stawu łokciowego

Choroby współistniejące:

- nadciśnienie tętnicze
- zakażenie HCV (samoistna eradykacja wirusa)
- astma oskrzelowa

Pacjent nie pracuje zawodowo, wychowuje 3 córki

*Dane własne autora*

# 37-letni pacjent z ciężką hemofilią A

## Udział w badaniu Pro-Feiba

- Leczenie „na żądanie” (6 miesięcy) vs profilaktyka APCC (6 miesięcy):

dawka: 77 U/kg mc. 3 razy w tygodniu

- Zmniejszenie liczby krwawień z 20 (terapia „na żądanie”) do 4 (profilaktyka)
- W trakcie badania intensywna rehabilitacja



**Po zakończeniu badania pacjent chodził o 1 kuli;  
Powrót do leczenia „na żądanie”**

*Dane własne autora*

# 37-letni pacjent z ciężką hemofilią A

## Udział w badaniu Haven 1

- Tolerancja leczenia i skuteczność terapii bardzo dobra
- W ciągu 8 tygodni leczenia – brak krwawień samoistnych i pourazowych

## ALE:

Po zastosowaniu APCC i rFVIIa (krwawienie) zgłosił się z powodu osłabienia, bólu w okolicy lędźwiowej, wymiotów, żółtaczki.

W morfologii przy przyjęciu:

Hgb 14,2 g/dl, WBC 14,66 G/l, PLT 34 G/l, kreatynina 4,4 mg%, bilirubina 4,5 mg% (w kolejnych badaniach niedokrwistość i małopłytkowość (PLT 9 G/l), obecne schistocyty w rozmazie krwi obwodowej, LDH 5088 U/l, bilirubina 8,71 mg/dl, kreatynina 8,06 mg/dl)

W badaniach układu krzepnięcia: APTT 23,02s, wsk Quicka 93,23%, fibrynogen 2,01 g/l



## Rozpoznano aHUS

Chory poddany plazmaferezom, dializoterapii – objawy ustąpiły, pacjent w stanie dobrym wypisany do domu. Pacjent zakończył udział w badaniu klinicznym

# 37-letni pacjent z ciężką hemofilią A

- Przez 4,5 miesiąca po zakończeniu przyjmowania emicizumabu nie wymagał leczenia hemostatycznego
- Powrót do leczenia „na żądanie”
- W ciągu 3 miesięcy 9 samoistnych krwawień dostawowych wymagających leczenia oraz wylewy domięśniowe



Podjęto decyzję o rozpoczęciu profilaktyki krwawień, otrzymuje by-passing agents

NAZWA BADANIA	Przed włączeniem emicizumabu	W trakcie badania	Po 2 miesiącach od zakończenia leczenia	WARTOŚCI REFERENCYJNE
<b>Czas protrombinowy</b>	10,75s (wsp.0,9)	12,01s(wsp.1,04)	10,83s (wsp.0,93)	8,7-13,1s
<b>Wskaźnik protrombinowy</b>	109,94%	93,29%	103,42%	80-120%
<b>Fibrynogen (met.Claussa)</b>	3,2g/l	2,01 g/l	2,79 g/l	2-5g/l
<b>APTT</b>	<b>63,73s</b>	<b>23,02s</b>	<b>27,73s</b>	25-33s

## W ciągu kolejnych miesięcy włączono pacjentów do badania Haeven 3, Haeven 4 i Stacey (14 osób)

- Tolerancja emicizumabu bardzo dobra
  - Sporadyczne przypadki występowania miejscowych odczynów w miejscu podania leku
  - Nie obserwowano uogólnionych reakcji niepożądanych



- U żadnego z pacjentów nie zwiększano dawki leku
- U żadnego z pacjentów nie występowały samoistne krwawienia wymagające leczenia hemostatycznego
- Wszyscy pacjenci preferują podawanie emicizumabu zamiast dotychczasowej terapii

# 25-letni pacjent z ciężką hemofilią A

- Rozpoznanie hemofilii w 1rż
  - VIII:C <1%;
  - Nikt w rodzinie nie ma rozpoznanej skazy krwotocznej
- Leczenie „na żądanie”, okresowa profilaktyka (problemy z wkluciem obwodowym)
- Liczba krwawień: 3-4 razy w miesiącu
- Choroby współistniejące:
  - Otyłość (BMI 32,1)
- Przebyte zabiegi:
  - Synowektomia izotopowa lewego stawu skokowego (2x)
  - Synowektomia izotopowa prawego stawu skokowego (2x)

# 25-letni pacjent z ciężką hemofilią A

Udział w badaniu Haven 3

- Tolerancja leczenia i skuteczność terapii bardzo dobra



**W ciągu 109 tygodni leczenia  
– brak krwawień samoistnych i pourazowych**

- Pacjent intensywnie się rehabilituje, redukcja masy ciała
- W trakcie badania przeprowadzono ekstrakcję zęba
  - zabieg i okres okołozabiegowy bez powikłań krwotocznych
  - nie podawano dodatkowych dawek emicizumabu

# 39-letni pacjent z ciężką hemofilią A powikłaną inhibitorem

- Maksymalne miano inhibitora 20 jB/ml
  - Podjęto próbę ITI kilkakrotnie – nieskuteczne
  - Pacjent leczony APCC oraz rFVIIa „na żądanie”
- Nawracające samoistne krwawienia dostawowe
  - zaawansowana artropatia (stawy skokowe, kolanowe),
- Przebyte zabiegi operacyjne: neguje
- Choroby współistniejące:
  - nadciśnienie tętnicze
- Pacjent pracuje zawodowo



# 39-letni pacjent z ciężką hemofilią A powikłaną inhibitorem

Udział w badaniu Haven 1

- Tolerancja leczenia i skuteczność terapii bardzo dobra



**W ciągu 145 tygodni udziału w badaniu  
– brak krwawień samoistnych**

- Pacjent intensywnie się rehabilituje
- W trakcie badania przeprowadzono ekstrakcję zęba
  - zabieg bez powikłań krwotocznych
  - po kilkunastu godzinach krwawienie z zębodołu
  - pacjent wymagał podania kilku dawek rFVIIa, leków antyfibrynolitycznych
  - nie podawano dodatkowych dawek emicizumabu

# 22-letni pacjent z ciężką hemofilią A

- Rozpoznanie hemofilii w 4rż
  - VIII:C <1%;
  - Nikt w rodzinie nie ma rozpoznanej skazy krwotocznej
- Leczenie „na żądanie” (problemy z wkłuciem dożylnym)
- W 19rż brak w ocenie klinicznej skuteczności leczenia krwawień
- Wykryto inhibitor wobec czynnika VIII



**Maksymalne miano inhibitora 9 j.B/ml**

# 22-letni pacjent z ciężką hemofilią A

- Podjęto kilkakrotnie próbę ITI - nieskuteczna
- Nawracające samoistne krwawienia dostawowe
  - zaawansowana artropatia (stawy skokowe, łokciowe),
  - rehabilitacja sporadycznie (obawa przed krwawieniami)
- Przebyte zabiegi operacyjne:
  - w ciągu 3 lat 2 razy konieczność usunięcia portu naczyniowego (obecnie chory z założonym kolejnym portem)
  - synowektomia izotopowa prawego stawu łokciowego
- Choroby współistniejące:
  - zaburzenia rytmu serca
- Pacjent pracuje zawodowo

# 22-letni pacjent z ciężką hemofilią A

## Udział w badaniu Stacey

- Tolerancja leczenia i skuteczność terapii bardzo dobra



**W ciągu 15 miesięcy leczenia – brak krwawień samoistnych i pourazowych**

**Po 3 miesiącach udziału w badaniu wystąpiły objawy zakażenia portu naczyniowego**



- Usunięto port, w osłonie antybiotykowej, bez stosowania dodatkowych leków hemostatycznych
- Nie podawano dodatkowej dawki emicizumabu
- Nie występowały powikłania krwotoczne

## Opinie pacjentów dotyczące leczenia...

*„nie muszę tracić godziny  
na podanie leku”*

*„mogę normalnie pracować”*

*„ogólnie lepsza jakość  
życia”*

*„podaje się szybko i bardzo wygodnie”*

*„mniejszy wpływ na pracę,  
życie towarzyskie”*

*„pojechałem na urlop  
za granicę bez obaw”*

*„lek sprawił, że czułem się  
bardziej normalnie”*

*„jakbym nie miał hemofilii”*