ITI w erze emicizumabu – i co dalej?

Tomasz Urasiński
Kl. Pediatrii, Hemato-Onkologii
i Gastroenterologii Dziecięcej PUM, Szczecin

Warszawa, 23 marca 2019 r.

HEMLIBRA®
emicizumab

Oświadczam, że współpracowałem w zakresie wygłaszania wykładów, udziału w kongresach z firmami: Baxter, Baxalta, Shire, Takeda, Pfizer, Astellas, NovoNordisk, Amgen, Roche, Sobi.

Oświadczam, że współpracowałem w zakresie wygłaszania wykładów, udziału w kongresach z firmami: Baxter, Baxalta, Shire, Takeda, Pfizer, Astellas, NovoNordisk, Amgen, Roche, Sobi.

Oświadczam, że czytam:

Oświadczam, że współpracowałem w zakresie wygłaszania wykładów, udziału w kongresach z firmami: Baxter, Baxalta, Shire, Takeda, Pfizer, Astellas, NovoNordisk, Amgen, Roche, Sobi.

Oświadczam, że czytam:

Opinie i poglądy przedstawione przez Autora na kolejnych slajdach nie powinny być rozumiane ani cytowane jako przedstawione w imieniu firmy Roche.

HEMLIBRA emicizumab

„Myślenie nie jest łatwe, ale można się do niego przyzwyczaić.”

Kubuś Puchatek

ITI w erze emicizumabu

Co zrobić w przypadku pacjenta z SHA i INH:

ITI w erze emicizumabu

Co zrobić w przypadku pacjenta z SHA i INH:

rozpocząć ITI, licząc na eradykację INH?

HEMLIBRA emicizumab

ITI w erze emicizumabu

Co zrobić w przypadku pacjenta z SHA i INH:

rozpocząć ITI, licząc na eradykację INH?

zrezygnować z ITI i prowadzić profilaktykę z zastosowaniem emicizumabu?

HEMLIBRA® emicizumab

ITI w erze emicizumabu

Co zrobić w przypadku pacjenta z SHA i INH:

- rozpocząć ITI, licząc na eradykację INH?
- zrezygnować z ITI i prowadzić profilaktykę z zastosowaniem emicizumabu?
- zastosować emicizumab i prowadzić ITI?

HEMLIBRA® emicizumab

ITI w erze emicizumabu

Jaka jest skala problemu INH wśród polskich chłopców z SHA na profilaktyce?

Kto jest typowym pacjentem?

Co wiadomo o zastosowaniu emicizumabu u chłopców z SHA i INH?

HEMLIBRA® emicizumab

Inhibitor u pacjentów na profilaktyce z zastosowaniem rFVIII

dane ogólnopolskie z lat 2011 – 2016:

- 88 chłopców (PUPs) z ciężką postacią HA
- profilaktyka: oktokog alfa 40j/kg 3 x tyg.

- INH – 14/88 (15,9%)
  - czas wystąpienia INH - 3 – 489 ED mies. (mediana 20 ED)
  - miano inhibitora:
    - „high responders” - 11 (miano inhibitora 5,4 – 716,8; mediana 20,0jB)
    - „low responders - 3 (miano inhibitora 2,4 – 3,2; mediana 2,8jB)

- immunotolerancja (ITI):
  - 12 pacjentów (wszyscy z zastosowaniem oktokogu alfa)
  - zakończona u 9 pacjentów (w trakcie u pozostałych 3)
  - 7/9 (77,8%) pacjentów wyeliminowało inhibitor
  - nieskuteczna - 2 (profilaktyka APCC)

A. Kołtan i wsp. The occurence of inhibitor in PUPs treated with octocog-alpha in Polish Hemophilia Care Centers.(Abstrakt). Res Pract Thromb Haemost. 2017; 1(Suppl. 1), 245..

HEMLIBRA emicizumab

Inhibitor u pacjentów na profilaktyce z zastosowaniem rFVIII

FVIII osoczopochodny	167
FVIII rekombinowany	134
Razem:	301

Profilaktyka rFVIII:

marzec 2018	114
marzec 2019	134
Przybyło:	20
Inhibitor:	2

Dane własne, dzięki uprzejmości realizatora dostaw domowych

HEMLIBRA emicizumab

Inhibitor u pacjentów na profilaktyce z zastosowaniem rFVIII

dane ogólnopolskie z lat 2011 – 2016:

- 88 chłopców (PUPs) z ciężką postacią HA
- profilaktyka: oktokog alfa 40j/kg 3 x tyg.

- INH – 14/88 (15,9%)
  - czas wystąpienia INH - 3 – 489 ED mies. (mediana 20 ED)
  - miano inhibitora:
    - „high responders” - 11 (miano inhibitora 5,4 – 716,8; mediana 20,0jB)
    - „low responders - 3 (miano inhibitora 2,4 – 3,2; mediana 2,8jB)

- immunotolerancja (ITI):
  - 12 pacjentów (wszyscy z zastosowaniem oktokogu alfa)
  - zakończona u 9 pacjentów (w trakcie u pozostałych 3)
  - 7/9 (77,8%) pacjentów wyeliminowało inhibitor
  - nieskuteczna - 2 (profilaktyka APCC)

A. Kołtan i wsp. The occurence of inhibitor in PUPs treated with octocog-alpha in Polish Hemophilia Care Centers.(Abstrakt). Res Pract Thromb Haemost. 2017; 1(Suppl. 1), 245..

HEMLIBRA emicizumab

Pacjent z INH

- Wszyscy polscy chłopcy z SHA otrzymują profilaktykę rFVIII (oktokog-alfa) wg Kurnik i wsp.
    - 1: Kurnik K, i wsp.New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. Haemophilia. 2010;16(2):256-62.
    - 2: Auerswald G, i wsp.Early prophylaxis/FVIII tolerization regimen that avoids immunological danger signals is still effective in minimizing FVIII inhibitor developments in previously untreated patients--long-term follow-up and continuing experience. Haemophilia. 2012 Jan;18(1).
- Inhibitor (INH) pojawia się wcześnie, z reguły do 50 dnia ekspozycji (wg danych polskich u połowy pacjentów poniżej 20 dni ekspozycji
- Pacjent z INH to chłopiec w wieku 2 – 3 lata
- Średnia długość życia mężczyzny urodzonego w Polsce w roku 2017 to 74 lata(dane GUS; https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2017-r-,2,12.html
- Średnia długość życia mężczyzny z hemofilią jest obecnie o ok. 10 lat krótsza https://hemophilianewstoday.com/hemophilia-prognosis-life-expectancy/

A. Kołtan i wsp. The occurence of inhibitor in PUPs treated with octocog-alpha in Polish Hemophilia Care Centers.(Abstrakt). Res Pract Thromb Haemost. 2017; 1(Suppl. 1), 245..

HEMLIBRA emicizumab

Długość życia chorych na hemofilię

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV

Sarah C. Darby,[1] Sau Wan Kan,[2] Rosemary J. Spooner,[3] Paul L. F. Giangrande,[3] Frank G. H. Hill,[4] Charles R. M. Hay,[5] Christine A. Lee,[6] Christopher A. Ludlam,[7] and Michael Williams,[4] for the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation

[1]Clinical Trial Service Unit and [2]Cancer Epidemiology Unit, University of Oxford, Oxford; [3]Haemophilia Centre, Churchill Hospital, Oxford; [4]Department of Haematology, Birmingham Children's Hospital National Health Service Trust, Birmingham; [5]Department of Haematology, Manchester Royal Infirmary, Manchester; [6]Haemophilia Centre, Royal Free Hospital, London; [7]Haemophilia Centre, Edinburgh Royal Infirmary, Edinburgh, United Kingdom

Since the 1970s, mortality in the hemophilia population has been dominated by human immunodeficiency virus (HIV) and few reports have described mortality in uninfected individuals. This study presents mortality in 6018 people with hemophilia A or B in the United Kingdom during 1977 to 1998 who were not infected with HIV, with follow-up until January 1, 2000. Given disease severity and factor inhibitor status, all-cause mortality did not differ significantly between hemophilia A and hemophilia B. In severe hemophilia, all-cause mortality did not change significantly during 1977 to 1999. During this period, it exceeded mortality in the general population by a factor of 2.69 (95% confidence interval [CI]: 2.37-3.05), and median life expectancy in severe hemophilia was 63 years. In moderate/mild hemophilia, all-cause mortality did not change significantly during 1985 to 1999, and median life expectancy was 75 years. Compared with mortality in the general population, mortality from bleeding and its consequences, and from liver diseases and Hodgkin disease, was increased, but for ischemic heart disease it was lower, at only 62% (95% CI: 51%-76%) of general population rates, and for 14 other specific causes it did not differ significantly from general population rates. There was no evidence of any death from variant Creutzfeldt-Jakob disease or from conditions that could be confused with it. (Blood. 2007;110:815-825)

© 2007 by The American Society of Hematology

BLOOD, 1 AUGUST 2007 • VOLUME 110, NUMBER 3

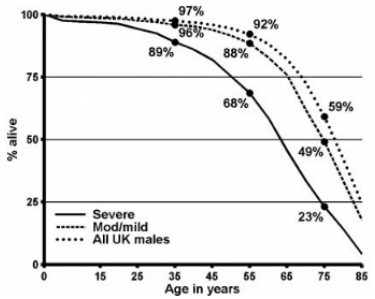
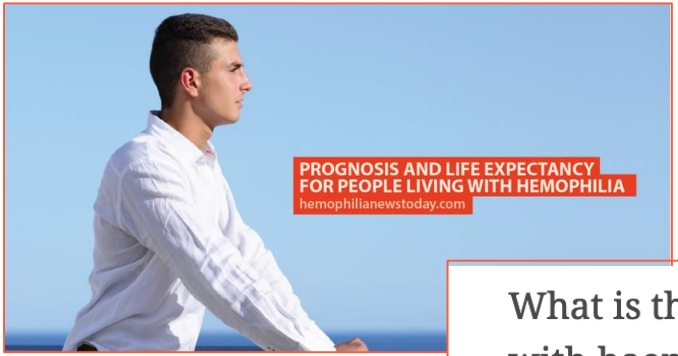


Figure 1. Survival in men in the United Kingdom with hemophilia who were not infected with HIV and in the general male population of the United Kingdom in 1999. Calculations based on the data summarized in Table 3.

HEMLIBRA® emicizumab

Hemophilia News Today, May 31, 2017



What is the life expectancy of someone with haemophilia?

Life expectancy in hemophilia varies, depending on whether patients receive appropriate treatment. Many patients still die before adulthood due to inadequate treatment. With proper treatment, life expectancy is only about 10 years less than healthy men.

Overall, the death rate for people with hemophilia is about twice that of the rate for healthy men. For severe hemophilia, the rate is four to six times higher. In most cases, the hemophilia mortality rate depends on whether a person has other diseases.

A. Kołtan i wsp. The occurence of inhibitor in PUPs treated with octocog-alpha in Polish Hemophilia Care Centers.(Abstrakt). Res Pract Thromb Haemost. 2017; 1(Suppl. 1), 245..

HEMLIBRA emicizumab

Pacjent z INH

Chłopiec – małe dziecko, przed którym
jest jeszcze co najmniej sześćdziesiąt kilka lat życia

HEMLIBRA® emicizumab

Pacjent J.L.

- chłopiec l. 3,5
- wywiad rodzinny nieobciążony
- rozpoznanie w wieku 3/12 - *cephalhaermatoma* po założeniu venflonu

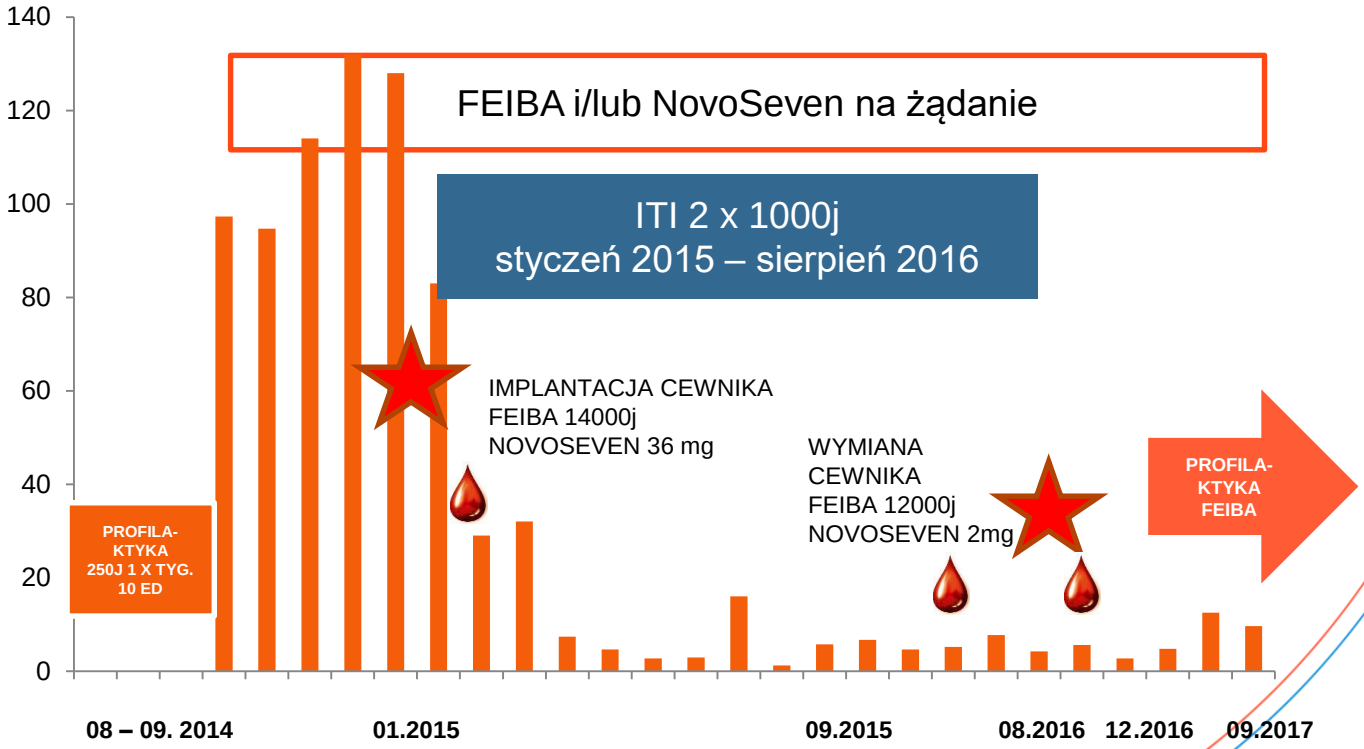
HEMLIBRA® emicizumab

Pacjent J.L.

- ur. grudzień 2013
- wywiad rodzinny nieobciążony
- rozpoznanie w wieku 3/12 - *cephalhaermatoma* po założeniu venflonu
- profilaktyka rFVIII: sierpień – październik 2014 (250j 1xtyg.)
- po 10 ED (październik 2014) – pojawienie się INH (97,3 j. B.)

HEMLIBRA® emicizumab

Pacjent J.L.


140
120
100
80
60
40
20
0
FEIBA i/lub NovoSeven na żądanie
ITI 2 x 1000j
styczeń 2015 – sierpień 2016
IMPLANTACJA CEWNIKA
FEIBA 14000j
NOVOSEVEN 36 mg
WYMIANA
CEWNIKA
FEIBA 12000j
NOVOSEVEN 2mg
PROFILA-
KTYKA
250J 1 X TYG.
10 ED
PROFILA-
KTYKA
FEIBA
08 – 09. 2014
01.2015
09.2015
08.2016
12.2016
09.2017

Pacjent J.L.

WYLEW W OKOLICY PORTU
WYLEW DO TK. MIĘKKICH
DŁONI PRAWEJ
LICZNE BOLESNE PODBIEGNIĘCIA
KRWAWE NA KK. DOLNYCH
FEIBA 15000j
NOVOSEVEN 6 mg

KRWAWIENIE Z NOSA x2;
KRWAWIENIA DO TKANEK MIĘKKICH x4,
BEZ KRWAWIEŃ DOSTAWOWYCH;
FEIBA 1000 j

FEIBA 1000 j co 2-gi dzień

FEIBA 1500 j co 2-gi dzień

sierpień 2016 grudzień 2016 marzec 2019

HEMLIBRA emicizumab

Pacjent z INH po nieskutecznej ITI

- profilaktyka FEIBA
- emicizumab

These data may support a genuine paradigm shift in the management of PwHAwI.

OC 24.1 | Efficacy, Safety and Pharmacokinetics (PK) of Once-weekly Prophylactic (Px) Emicizumab (ACE910) in Pediatric (< 12 years) Persons with Hemophilia A with Inhibitors (PwHAwI): Interim Analysis of Single-arm, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study (HAVEN 2)

G. Young[1], J. Oldenburg[2], R. Liesner[3], V. Jiménez-Yuste[4], M.E. Mancuso[5], T. Chang[6], M. Uguen[7], C. Dhalluin[7], C. Schmitt[7], S. Fuerst-Recktenwald[7], M. Shima[8], R. Kruse-Jarres[9]

Res Pract Thromb Haemost. 2017;1 (Suppl. 2):1–15.
wileyonlinelibrary.com

HAVEN 2

- Young G, Oldenbrug J, Liesner R, et al. HAVEN2: efficacy, safety and pharmacokinetics of once-weekly prophylactic emicizumab (ACE910) in pediatric patients (<12 years) with hemophilia A with inhibitors: interim analysis of single-arm, multicenter, open-label. Phase 3 study [abstract] Res Pract Thromb Haemost. 2017;1 ABSOC24.1.

- Young G, Sidonio RF, Liesner R, et al. HAVEN 2 updated analysis: multicenter, open-label phase 3 study to evaluate efficacy, safety and pharmacokinetics of subcutaneous administration of emicizumab prophylaxis in pediatric patients with hemophilia A with inhibitors [abstract]. Blood. 2017;130(suppl 1). Abstract 85.

HAVEN 2 (c.d.1)

- 20 chłopców w wieku 2 -12 lat z SHA i INH, uprzednio leczonych preparatami omijającymi
- ostateczna analiza: 19 pacjentów w wieku 3 – 12 lat
- emicizumab w profilaktyce
- czas obserwacji 7 – 14 tyg (mediana 12,1)
- Wyniki:
  - 12/19 pacjentów (63,2%) - bez krwawień
  - 18/19 pacjentów (94,7%) - bez krwawień wymagających leczenia
  - nie było krwawień do mięśni i/lub stawów
  - wystąpiło łącznie 14 krwawień u 7 pacjentów

HEMLIBRA emicizumab

HAVEN 2 (c.d.2)

Wyniki (c.d.)

- redukcja krwawień
  - 7/8 pacjentów miało o 100% mniej krwawień wymagających leczenia
  - 5/8 pacjentów miało o 100% mniej wszystkich krwawień
  - liczba krwawień u wszystkich pacjentów była o 76% mniejsza

- Objawy uboczne:
  - 3 epizody SAE niezwiązane z leczeniem
  - nie było ani epizodów zakrzepicy, ani mikroangiopatii zakrzepowej
  - obserwowano łagodne odczyny w miejscu podania leku (15%)

    i objawy nieżytu noso-gardła (15%)

- po 4 tyg podawania min. stężenie emicizumabu utrzymywało się na stałym poziomie 50µg/dL

HEMLIBRA emicizumab

HAVEN 2 (c.d.2)

Wyniki (c.d.)

- redukcja krwawień
  - 7/8 pacjentów miało o 100% mniej krwawień wymagających leczenia
  - 5/8 pacjentów miało o 100% mniej wszystkich krwawień
  - liczba krwawień u wszystkich pacjentów była o 76% mniejsza

- Objawy uboczne:
  - 3 epizody SAE niezwiązane z leczeniem
  - nie było ani epizodów zakrzepicy, ani mikroangiopatii zakrzepowej
  - obserwowano łagodne odczyny w miejscu podania leku (15%)

    i objawy nieżytu noso-gardła (15%)

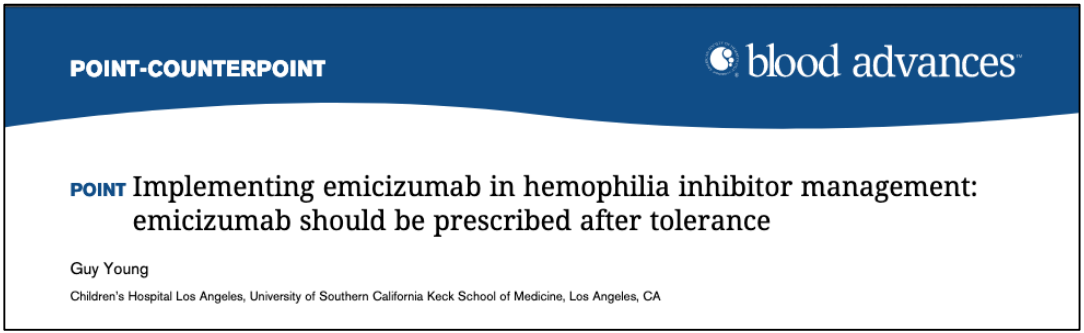
- po 4 tyg podawania min. stężenie emicizumabu utrzymywało się na stałym poziomie 50µg/dL

HEMLIBRA emicizumab

Pacjent B.P.

- chłopiec ur. styczeń 2018
- wywiad rodzinny nieobciążony
- rozpoznanie w wieku 5/12 – krwiak po podanym i.m. szczepieniu ochronnym
- profilaktyka od grudnia 2018 r. (początkowo 1 x tyg, potem 2 x tyg)
- luty 2019 inhibitor w niskim mianie (2,76jB/ml)
- profilaktykę przerwano, aktualnie inhibitor 2,86jB/ml

HEMLIBRA® emicizumab



POINT-COUNTERPOINT

blood advances

POINT Implementing emicizumab in hemophilia inhibitor management: emicizumab should be prescribed after tolerance

Guy Young

Children's Hospital Los Angeles, University of Southern California Keck School of Medicine, Los Angeles, CA

ZA ITI	PRZECIW ITI
Śmiertelność wśród pacjentów z inhibitorem jest większa	Dane te pochodzą sprzed ery emicizumabu
Leczenie krwawień przełamujących koncentratami czynników krzepnięcia jest prostsze, bezpieczniejsze i tańsze, niż lekami omijającymi	Krwawień przełamujących jest u pacjentów na emicizumabie zdecydowanie mniej i można je bezpiecznie leczyć
Emicizumab jest nowym lekiem i jeszcze nie znamy objawów ubocznych	Emicizumab jest monoklonalnym przeciwciałem i nie należy spodziewać się odległych objawów ubocznych
Pacjent z INH nie kwalifikuje się do terapii genowej	Dane doświadczalne wskazują, że terapia genowa może wywołać stan immunotolerancji

HEMLIBRA emicizumab

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 DECEMBER 28, 2017 VOL. 377 NO. 26

AAV5–Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A

Savita Rangarajan, M.B., B.S., Liron Walsh, M.D., Will Lester, M.B., Ch.B., Ph.D., David Perry, M.D., Ph.D., Bella Madan, M.D., Michael Laffan, D.M., Hua Yu, Ph.D., Christian Vettermann, Ph.D., Glenn F. Pierce, M.D., Ph.D., Wing Y. Wong, M.D., and K. John Pasi, M.B., Ch.B., Ph.D.

J Thromb Haemost. 2016 June ; 14(6): 1121–1134. doi:10.1111/jth.13331.

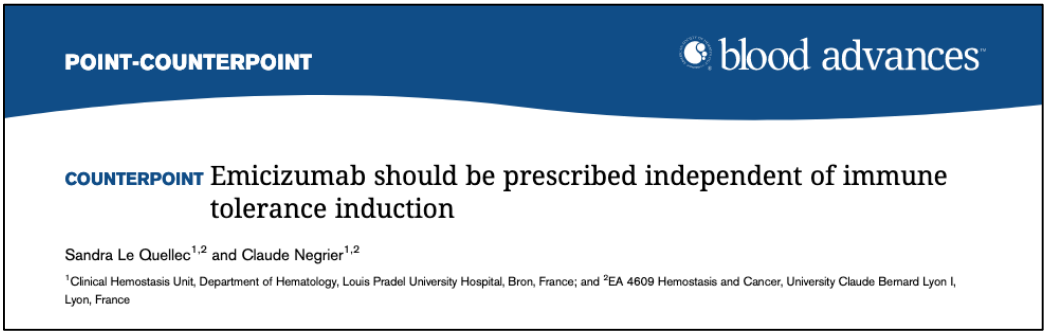
Gene Therapy for Immune Tolerance Induction in Hemophilia with Inhibitors

Valder R. Arruda[1,2,3] and **Ben J. Samelson-Jones**[1]

HEMLIBRA emicizumab

ITI w erze emicizumabu

ZA ITI (PRZECIW EMICIZUMABOWI)	PRZECIW ITI (ZA EMICIZUMABEM)
Brak rutynowej metody kontroli hemostazy	Trudności w dostępie dożylnym u małych dzieci – konieczność założenia dostępu centralnego
Ograniczona możliwość interwencji zabiegowej	Powikłania związane z dostępem centralnym (zakrzepica indukowana przez cewnik, zakażenia odcewnikowe
	Zdecydowanie wyższa jakość życia pacjenta



POINT-COUNTERPOINT

blood advances

COUNTERPOINT Emicizumab should be prescribed independent of immune tolerance induction

Sandra Le Quellec[1,2] and Claude Negrier[1,2]

[1]Clinical Hemostasis Unit, Department of Hematology, Louis Pradel University Hospital, Bron, France; and [2]EA 4609 Hemostasis and Cancer, University Claude Bernard Lyon I, Lyon, France

- farmakokinetyka emicizumabu sprawia, że jest lekiem skutecznym w profilaktyce krwawień u pacjentów z – i bez INH
- emicizumab w profilaktyce krwawień u pacjentów z INH redukuje liczbę krwawień w stopniu większym, niż leki omijające
- emicizumab ma dobry profil bezpieczeństwa
- emicizumab może być stosowany podczas ITI

HEMLIBRA emicizumab

Emicizumab i ITI

Batsuli G, Zimowski K, Tickle K, et al.

The Atlanta Protocol: immune tolerance induction in pediatric patients with hemophilia A and inhibitors on emicizumab.

American Society of Hematology Annual Meeting in San Diego, CA;
December 1–4, 2018. ASH Oral Presentation #634.

Materiały udostępnione przez firmę Roche

HEMLIBRA® emicizumab

Protokół Atlanta

Pacjenci:
7 chłopców w wieku 21 m-cy – 12 lat z SHA i INH

Leczenie:

emicizumab 3 mg/kg 1 x tyg. przez 4 tyg.

następnie ITI z FVIII 3 x tyg, jednocześnie kontynuowano podaż

emicizumabu 1.5 mg/kg 1 x tyg lub 3 mg/kg co 2 tyg.

Czas ITI: 13 – 32 tyg.

Materiały udostępnione przez firmę Roche

HEMLIBRA emicizumab

Protokół Atlanta

Table 1: Patient Demographic and Clinical Characteristics[4]						
Pt, Age	Race	FVIII Activity* (%)	F8 Genotype	Peak FVIII Inhibitor Titer† (BU/mL)	Prior ITI Attempts, n	ITI regimen on Hemlibra
1) 2 y	Hisp	<1	n/a	5.5	1	rFVIII 100 IU/kg 3x/wk
2) 22 m	AA	<1	Intron 22 inversion	30.7	0	rFVIII 100 IU/kg 3x/wk
3) 21 m	C	<1	Frameshift variant	2	0	rFVIII 100 IU/kg 3x/wk
4) 9 y	C	3	Missense variant	4.1	1	BDD rFVIII 100 IU/kg 3x/wk
5) 12 y	AA, C	<1	Intron 22 inversion	198	4	EHL rFVIII-Fc 100 IU/kg 3x/wk
6) 2 y	C	<1	Intron 22 inversion	9.1	1	pdFVIII 50 IU/kg 3x/wk
7) 4 y	Hisp	<1	Large deletion	7.4	1	rFVIII 100 IU/kg 3x/wk

Notes: * All patients had severe hemophilia A, except for 1 moderate hemophilia A. † Peak FVIII inhibitor titer represents the highest inhibitor titer measured prior to Hemlibra. Titers prior to Hemlibra and ITI were determined by the Njimegen one-stage Bethesda Assay. Abbreviations: AA=African American; BDD=B-domain deleted; BU=Bethesda units; C=Caucasian; EHL=extended half-life; Hisp=Hispanic; FVIII=factor VIII; ITI=immune tolerance induction; m=months; pdFVIII=plasma-derived factor VIII; rFVIII=recombinant factor VIII; wk=week; y=years.

Materiały udostępnione przez firmę Roche

HEMLIBRA emicizumab

Protokół Atlanta

Table 2: Status of Patients Undergoing ITI with Hemlibra Prophylaxis[4]						
Pt, Age	ITI Duration (weeks)	Baseline FVIII Titer* (BU/mL)	Last FVIII Inhibitor Titer† (CBU/mL)	Peak FVIII Activity‡ (%)	FVIII Recovery of Expected (%)	Current ITI regimen on Hemlibra
1) 2 y	28	5.5	0.9	90%	45%	rFVIII 100 IU/kg 3x/wk
2) 22 m	32	30.7	0.7	103%	61%	rFVIII ~85 IU/kg 3x/wk
3) 21 m	18	2	1.7	82%	45%	rFVIII ~90 IU/kg 3x/wk
4) 9 y	27	2.5	0.8	44%	29%	BDD rFVIII 75 IU/kg 3x/wk
5) 12 y	29	0.7	<0.6	182%	95%	EHL rFVIII-Fc 75 IU/kg 3x/wk
6) 2 y	13	12	3.2	49%	25%	pdFVIII 100 IU/kg 3x/wk
7) 4 y	18	1.1	<0.6	145%	64%	rFVIII 100 IU/kg 3x/wk

Notes: * Titers prior to Hemlibra and ITI were determined by the Njimegen one-stage Bethesda Assay. † Last inhibitor titers were determined by the chromogenic Bethesda assay using bovine reagents. ‡ FVIII activity levels were determined using a chromogenic-based activity assay with bovine reagents. Abbreviations: BDD=B-domain deleted; BU=Bethesda units; CBU=Chromogenic Bethesda units EHL=extended half-life; FVIII=factor VIII; ITI=immune tolerance induction; m=months; pdFVIII=plasma-derived FVIII; rFVIII=recombinant factor VIII; wk=week; y=years.

Materiały udostępnione przez firmę Roche

Protokół Atlanta

Wyniki:

- miano INH obniżyło się u wszystkich pacjentów, w tym u 2 < 0,6jB
- odzysk > 66% obserwowano u 1/7 pacjentów
- wystąpiło 9 krwawień (2 ciężkie, 7 łagodnych) u 4 pacjentów
- 5 spośród tych krwawień wymagało leczenia (rFVII, pdFVIII)
- 5/7 pacjentów miało podczas badania centralny dostęp dożylny, u 3 dostęp dożylny założono w trakcie badania
- nie obserwowano zakażeń odcewnikowych
- nie obserwowano przypadków mikroangiopatii zakrzepowej ani epizodów zakrzepowych

Materiały udostępnione przez firmę Roche

RESEARCH ARTICLE

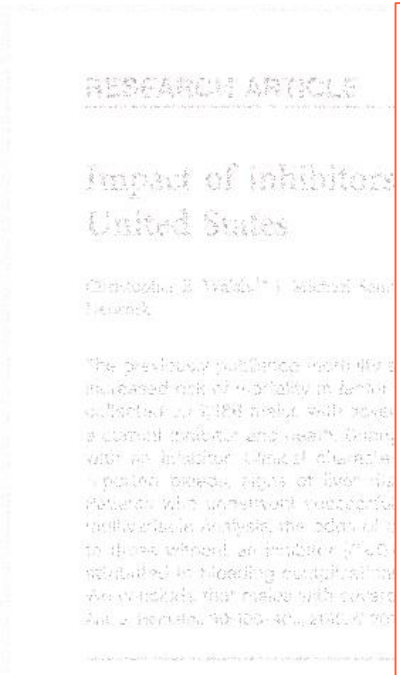
Impact of inhibitors on hemophilia A mortality in the United States

Christopher E. Walsh,[1]* J. Michael Soucie,[2] Connie H. Miller,[2] and the United States Hemophilia Treatment Center Network

The previously published mortality studies are limited in hemophilia populations but suggest that there is no increased risk of mortality in factor VIII inhibitor patients. This retrospective study analyzed surveillance data collected on 7,386 males with severe hemophilia A over a 13-year period to assess the association between a current inhibitor and death. During the study period, 432 participants died, among whom 48 were patients with an inhibitor. Clinical characteristics most strongly associated with death were increased number of reported bleeds, signs of liver disease, infection with either HIV or HCV, and the presence of inhibitor. Patients who underwent successful tolerization were not considered inhibitor patients in our analysis. In a multivariable analysis, the odds of death were 70% higher among patients with a current inhibitor compared to those without an inhibitor ($P<0.01$). Deaths among patients with inhibitors were much more likely to be attributed to bleeding complications than those among patients without an inhibitor (42 vs. 12%, $P<0.0001$). We conclude that males with severe hemophilia A and a current inhibitor are at increased risk of death.

Am. J. Hematol. 90:400–405, 2015. © 2015 Wiley Periodicals, Inc.

Walsh CE et al. Am J Hematol, 2015; 90(5), 400-405.



Walsh et al. RESEARCH ARTICLE

TABLE I. Demographic and Clinical Characteristics of 7,386 Males with Severe Hemophilia A and Relationships with Inhibitor Status

Characteristic	All patients N	With inhibitor ($n = 627$) N	With inhibitor ($n = 627$) %	No inhibitor ($n = 6,759$) N	No inhibitor ($n = 6,759$) %	P-value[a]
Age (years)						
<11	1,916	176	28.1	1,740	25.8	<0.001
11–19	1,860	127	20.3	1,733	25.6	
20–44	2,842	231	36.8	2,611	38.6	
45+	768	93	14.8	675	10.0	
Race/ethnicity						
White	4,660	324	51.7	4,336	64.2	<0.001
Black	1,150	153	24.4	997	14.7	
Hispanic	978	94	15.0	884	13.1	
Other	598	56	8.9	542	8.0	
Insurance						
Commercial	3,577	199	31.7	3,378	50.0	<0.001
Medicaid	2,203	257	41.0	1,946	28.8	
Medicare	824	114	18.2	710	10.5	
Other	535	42	6.7	493	7.3	
Uninsured	235	15	2.4	220	3.2	
BMI						
Low/normal	4,101	309	49.3	3,792	56.1	<0.001
Overweight	1,699	153	24.4	1,546	22.9	
Obese	1,450	144	23.0	1,306	19.3	
Bleeds in last 6 months						
None	1,758	115	18.3	1,643	24.3	0.001
1–4	2,459	239	38.1	2,220	32.8	
5+	3,169	273	43.5	2,896	42.8	
Intracranial hemorrhage						
Yes	104	18	2.9	86	1.3	0.001
No	7,282	609	97.1	6,673	98.7	
Signs of liver disease						
Yes	154	4	0.6	150	2.2	<0.001
No	7,231	622	99.2	6,609	97.8	
Decreased activity						
Yes	420	77	12.3	343	5.1	<0.001
No	6,966	550	87.7	6,416	94.9	
HIV positive						
Yes	1,370	61	9.7	1,309	19.4	<0.001
No	5,924	558	89.0	5,366	79.4	
HCV positive						
Yes	3,149	283	45.1	2,866	42.4	0.4
No	4,156	337	53.8	3,819	56.5	
Bypass agent in last year						
Yes	501	383	61.1	118	1.8	<0.001
No	6,885	244	38.9	6,641	98.2	

[a] Chi-square test of equal distribution of inhibitors across all levels of the characteristic.
All totals do not sum to 100% owing to missing data.

Walsh CE et al.
Am J Hematol, 2015; 90(5), 400-405.

HEMLIBRA® emicizumab

„…Scio me nihil scire..”

Sokrates

Dziękuję za uwagę.