

# Estrategias en el tratamiento de los inhibidores

Dr. Victor Jiménez-Yuste

Unidad de Hemostasia

Hospital Universitario La Paz

Madrid. Spain



Hospital Universitario La Paz



Comunidad de Madrid

rid



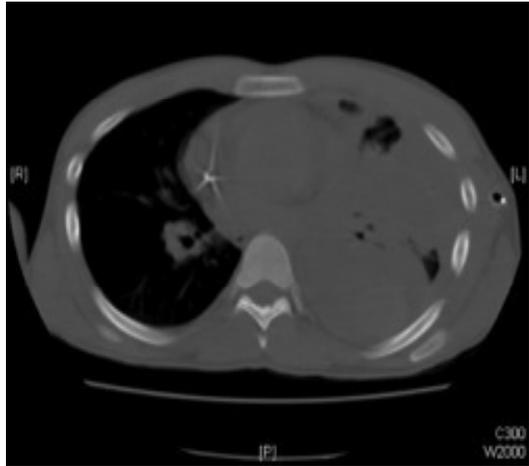
# Introducción

---

- El desarrollo de inhibidores es la complicación más importante del tratamiento de la hemofilia
- Mejoras en el tratamiento ha supuesto una menor mortalidad.....
- Inhibidores estan asociados a una alta morbilidad:
  - Alta tasa de complicaciones hemorrágicas
  - Aumento de las discapacidades
  - Descenso de la calidad de vida

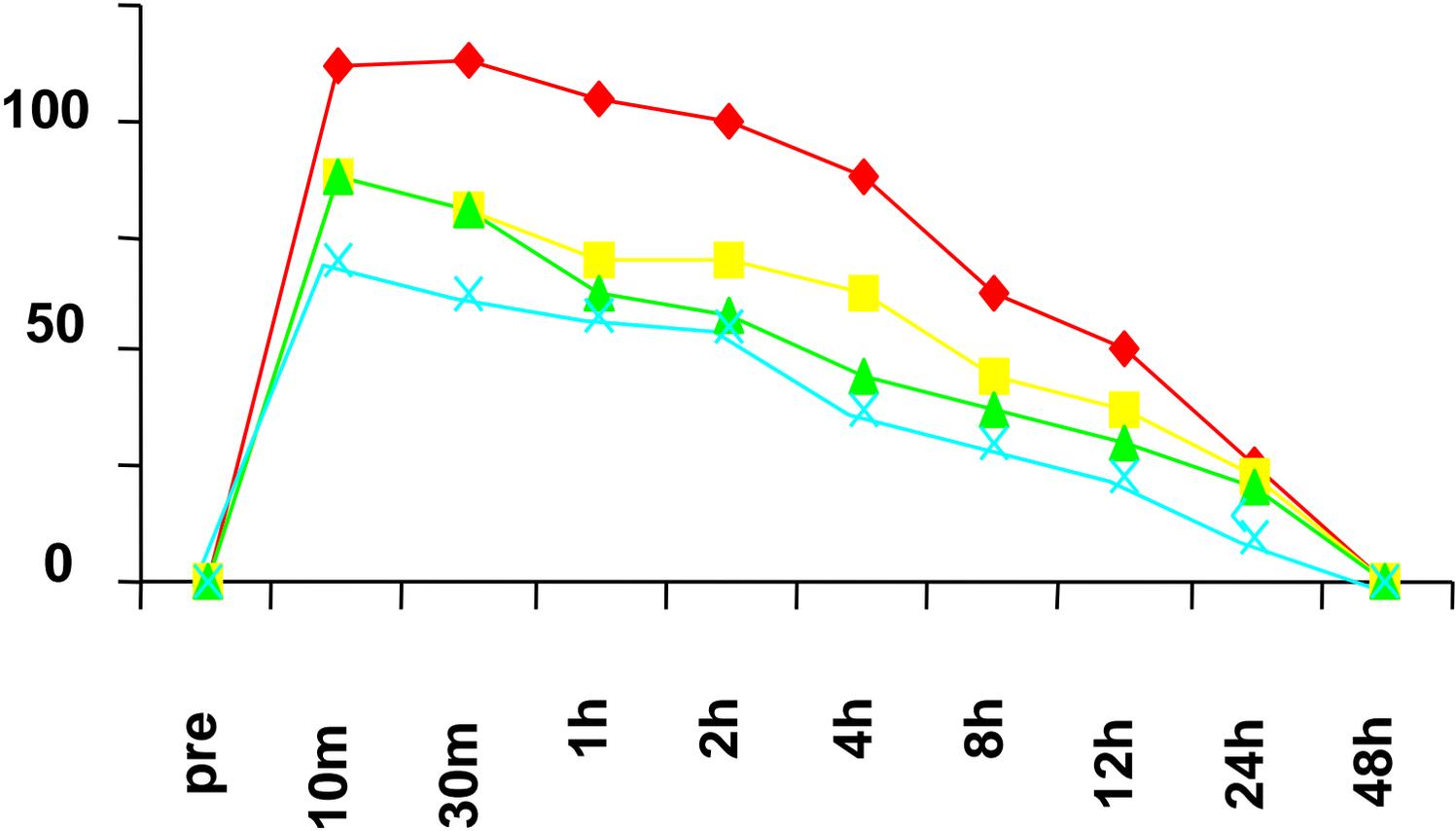
# Introducción

---



# TRATAMIENTO: TERAPEUTICA SUSTITUTIVA

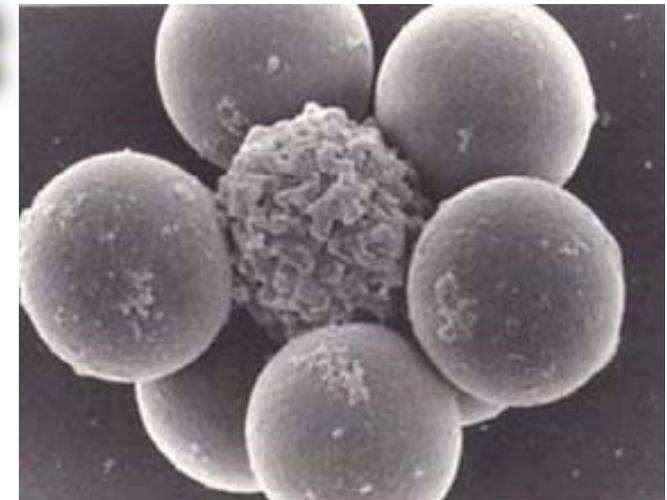
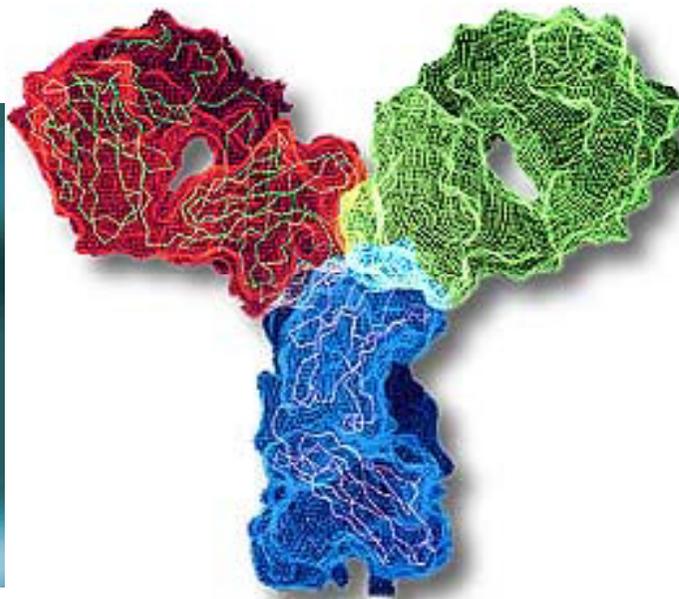
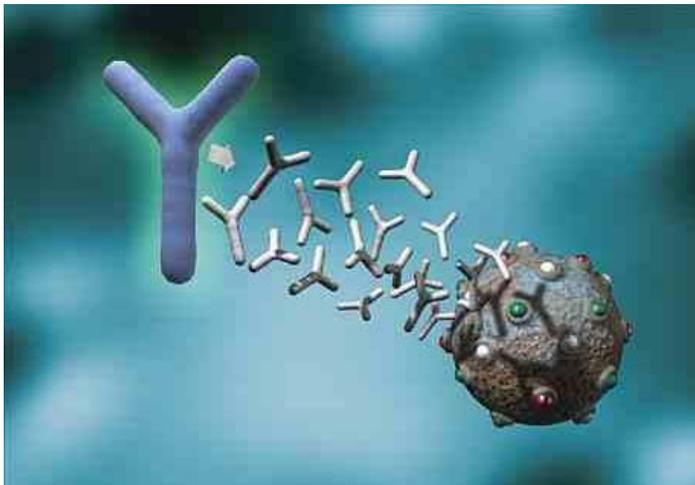
---



# COMPLICACION DEL TRATAMIENTO

---

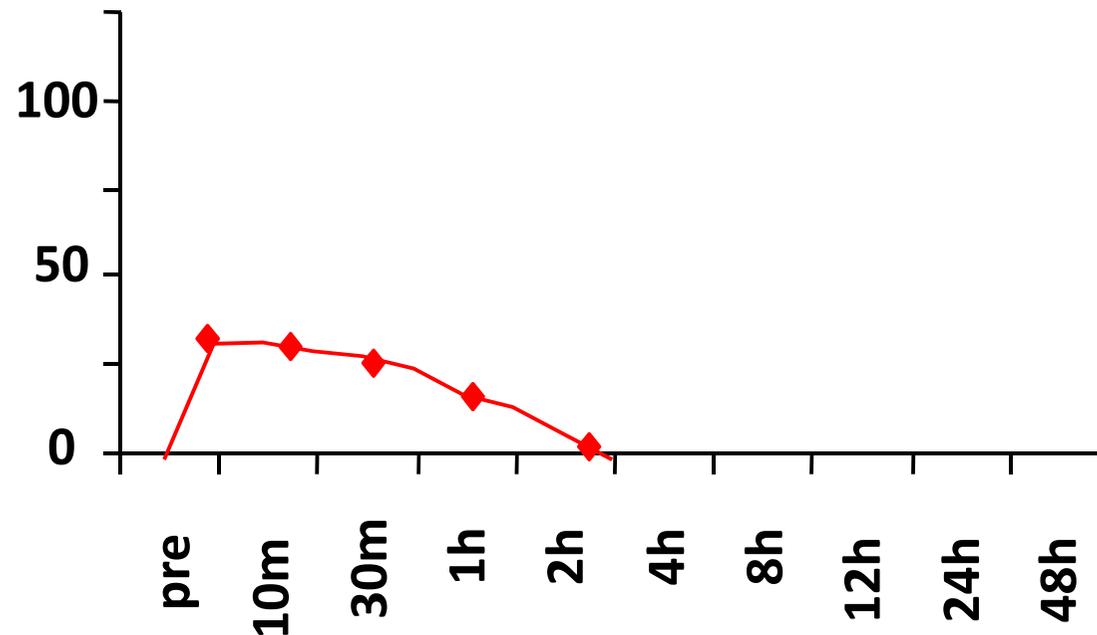
- INHIBIDOR: Anticuerpo IgG de alta afinidad de naturaleza policlonal frente al FVIII o FIX de la coagulación



# DESARROLLO DE INHIBIDORES

---

- Reduce vida media de los concentrados de factor
- Refractariedad a la terapia sustitutiva
- Reduce la calidad de vida de los pacientes



# IMPORTANCIA DE LOS INHIBIDORES

---

- Incidencia:

Hemofilia A: 30 %

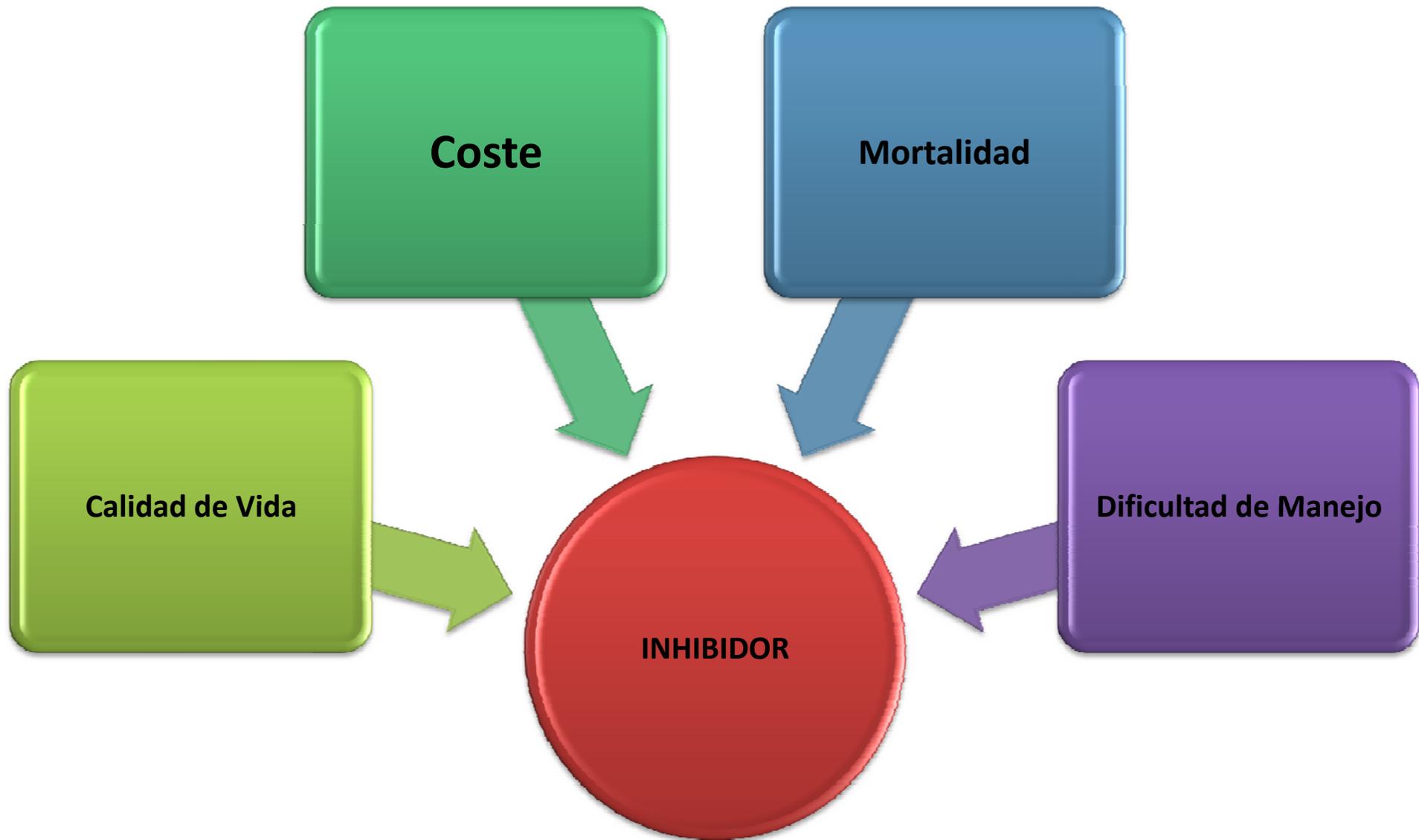
Hemofilia B: 1-4 %

- Prevalencia:

Hemofilia A: 10-12 %

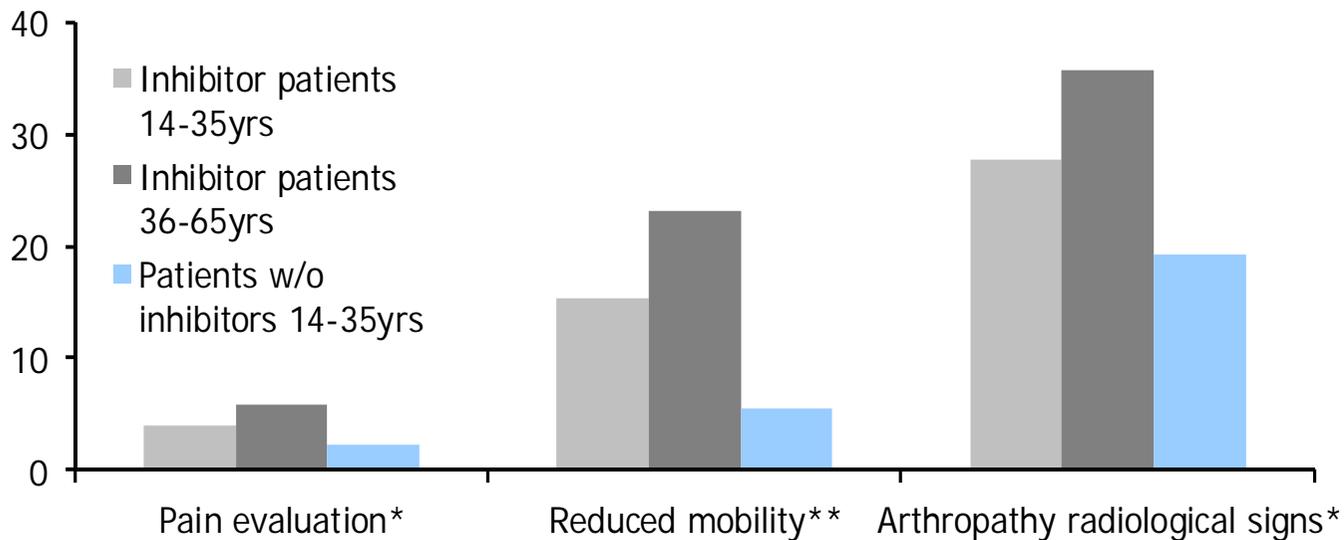
# IMPORTANCIA DE LOS INHIBIDORES

---



# IMPORTANCIA DE LOS INHIBIDORES

## ESOS



\*Pettersson classification, scores per joint ranging from 0 to 13

\*\*Gilbert classification, scores per joint ranging from 0 for no pain to 3 for maximum pain and for clinical examination, scores per joint ranging from 0 to 12 for knees and ankles, 0 to 10 for hips and 0 to 8 for elbows and shoulders

# ¿Qué conocemos acerca del desarrollo de inhibidores?

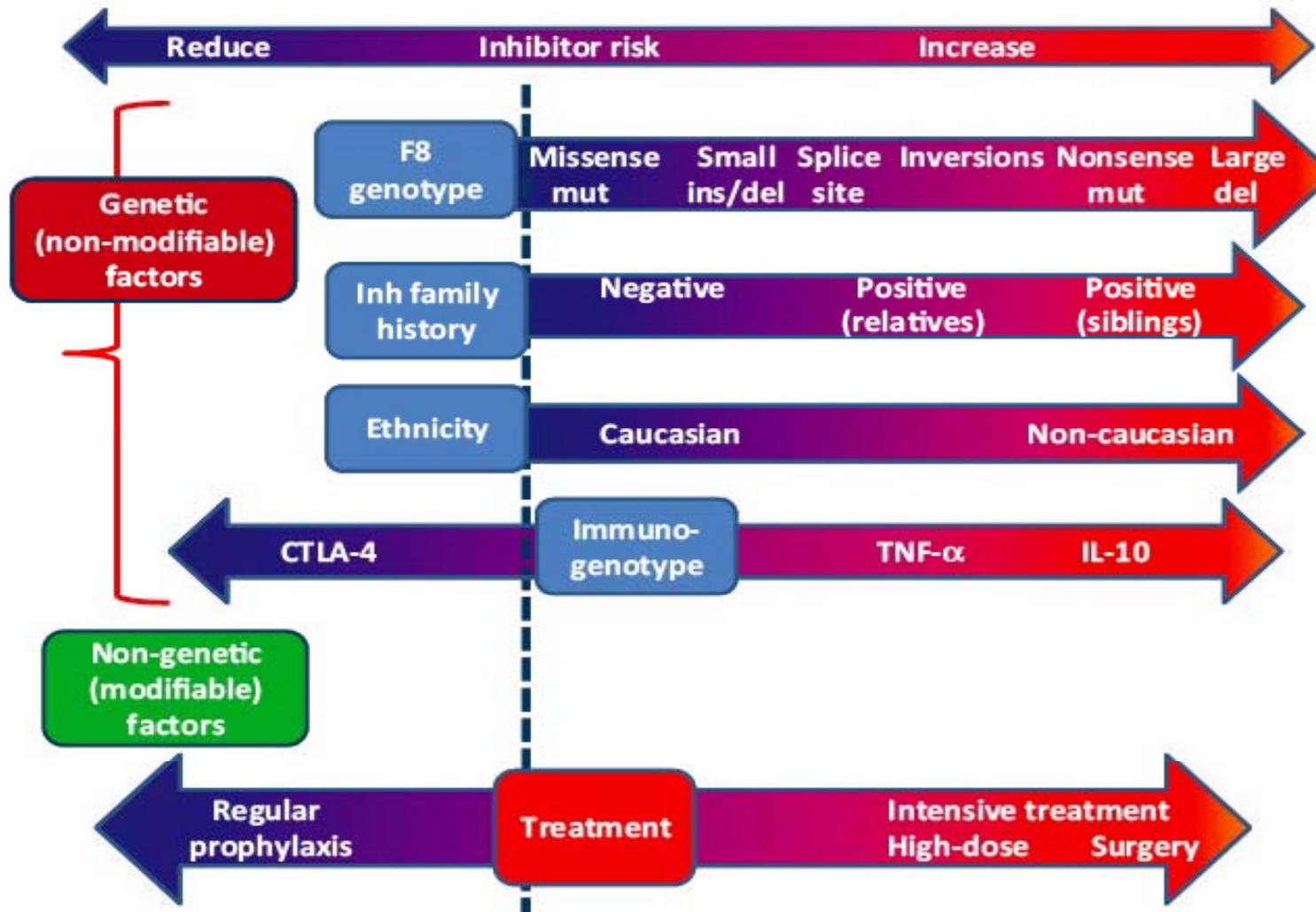
---

- “Es un proceso complejo que implica a diferentes factores”:

| Relacionados con el paciente<br>(Genéticos y no modificables) | Relacionados con el tratamiento<br>(No genéticos y modificables) |
|---|--|
| Etnia   | Días de exposición al FVIII                                      |
| Historia Familiar   | Edad en la primera exposición                                    |
| Mutación del gen <i>F8</i>                                    | Tipo de concentrado de FVIII                                     |
| Sistema HLA   | Infección/estado inflamatorio                                    |
|   |  |
| Polimorfismos en los genes del sistema inmune                 | Exposición intensiva al FVIII                                    |

- Kempton CL and White. Blood 2009; 113:11-17
- Coppola A. Haemophilia 2010; 16 (supp 1):13-19

# FACTORES DE RIESGO



- Coppola A. Haemophilia 2010; 16 (supp 1):13-19

# ESCENARIOS

---



•Astermark J. Haemophilia 2012;18 (Suppl. 4),38-42

# ¿COMO TRATAR LOS PACIENTES CON HEMOFILIA E INHIBIDOR?

CON MUCHA DIFICULTAD

EXPERIENCIA

CONOCIMIENTO

---

# Tratamiento de los episodios hemorrágicos

# Tratamiento de los episodios hemorrágicos

---

- Bajo título de inhibidor o bajos respondedores (<5 U.B.)

Concentrados factor VIII a altas dosis

- Alto título de inhibidor o altos respondedores (>5 U.B.)

CCPA (Feiba<sup>®</sup>)

rFVIIa (Novoseven<sup>®</sup>)

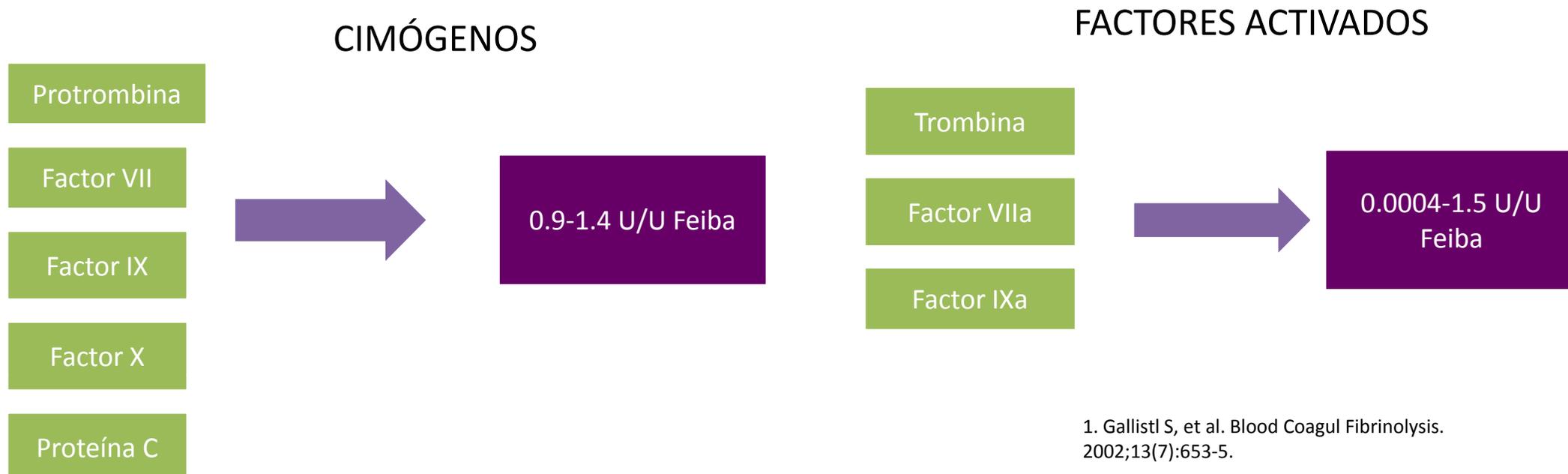
---

FEIBA

# CCPA

---

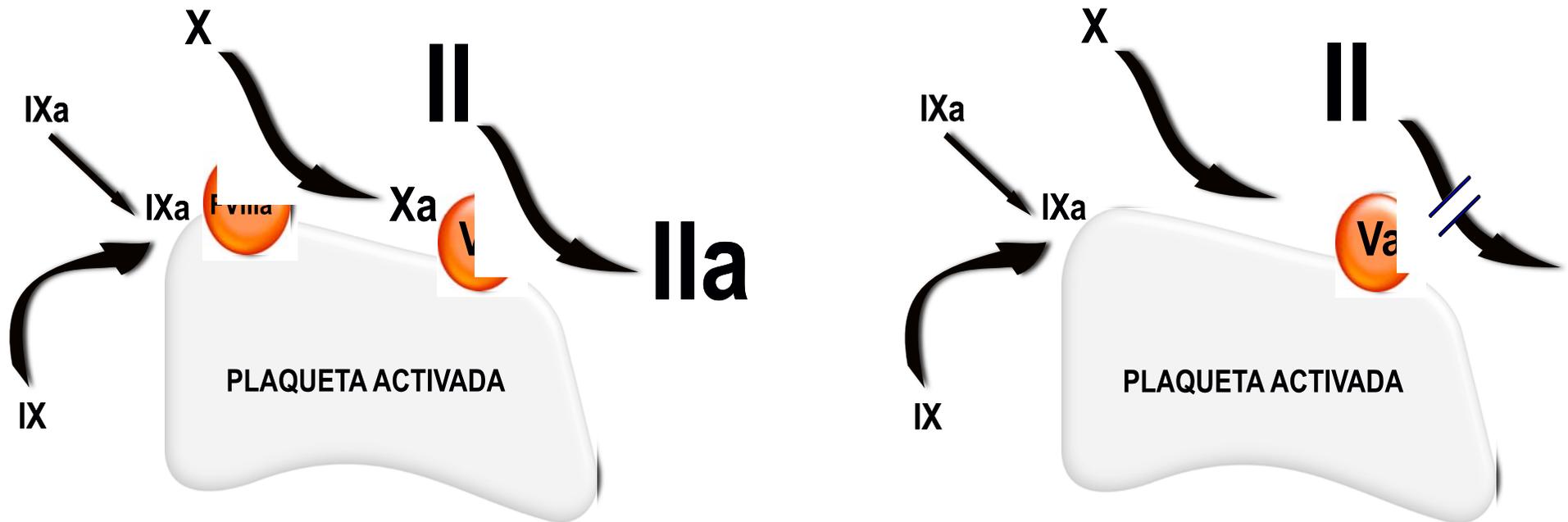
- CCPA (FEIBA<sup>®</sup>): Complejo protrombínico activado
  - FII, FVII, FIX, FX, pequeñas cantidades de FIXa, FXa y trombina y de FVIIa<sup>1</sup>.



1. Gallistl S, et al. Blood Coagul Fibrinolysis. 2002;13(7):653-5.

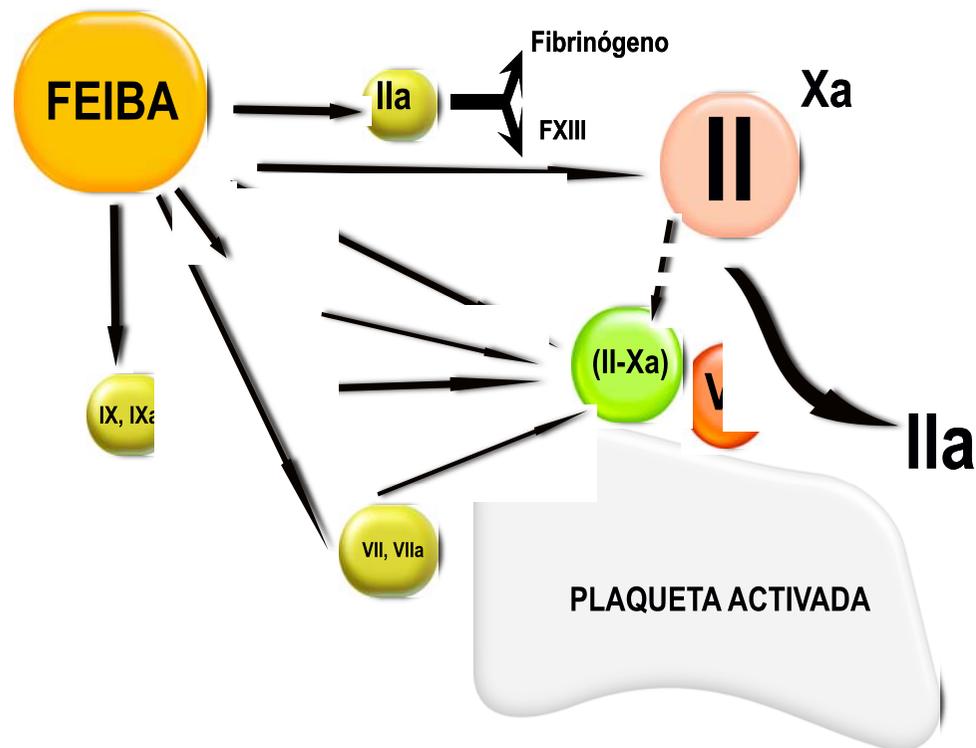
# CCPA

- CCPA (FEIBA<sup>®</sup>): Complejo protrombínico activado
  - Mecanismo de acción<sup>1</sup>:



# CCPA

- CCPA (FEIBA<sup>®</sup>): Complejo protrombínico activado
  - Mecanismo de acción<sup>1,2</sup>:



1. Turecek PL, et al. Haemophilia. 2004 Sep;10 Suppl 2:3-9.  
2. Gallistl S, et al. Blood Coagul Fibrinolysis. 2002;13(7):653-5.

# CCPA

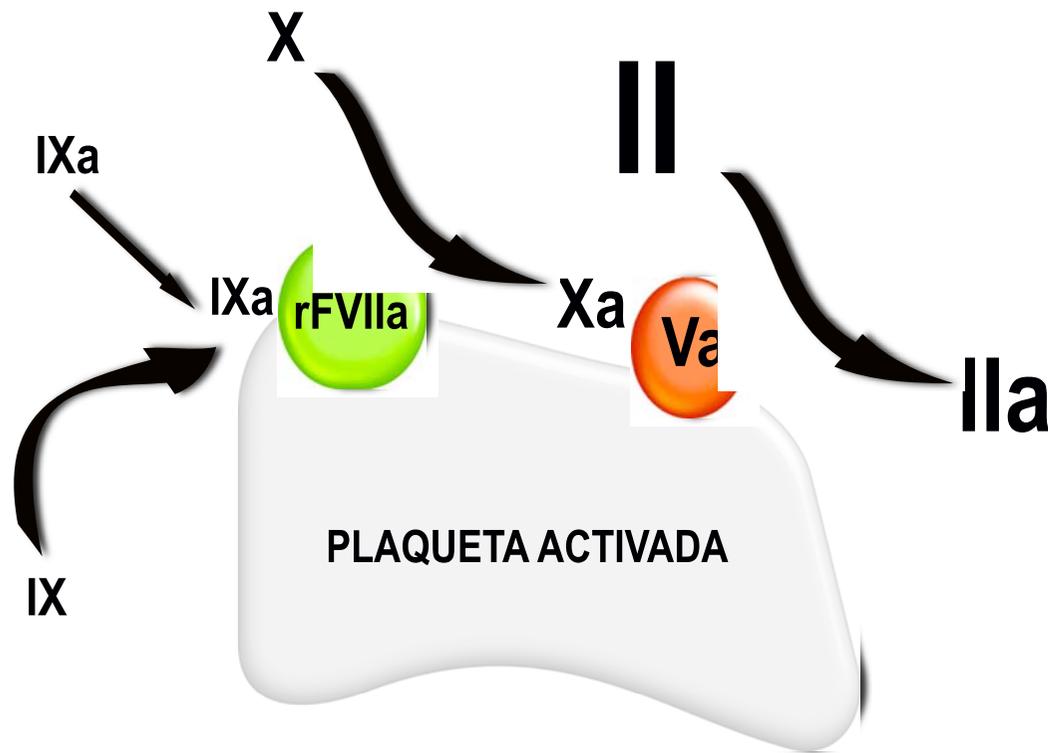
---

- CCPA (FEIBA<sup>®</sup>): Complejo protrombínico activado
  - Dosis:
    - 50-100 UI/Kg cada 8-12h
    - Se recomienda no sobrepasar 200-220 UI/kg día
    - La utilización de dosis altas en corto periodo tiempo
  - PAUTA INICIAL: 70-80 UI/Kg cada 8-12h

# rFVIIa

---

- rFVIIa (NovoSeven<sup>®</sup>): Factor VII activado recombinante
  - Mecanismo de Acción:



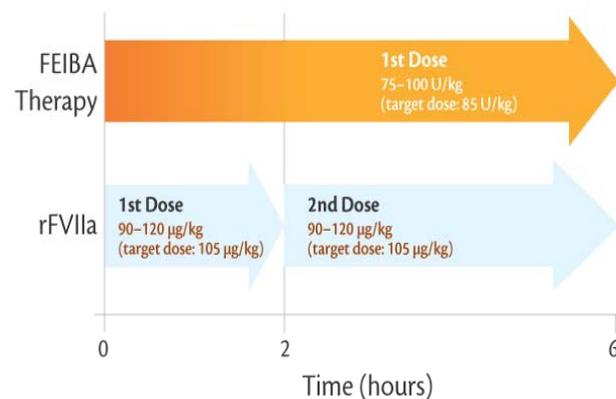
# rFVIIa

---

- rFVIIa (NovoSeven<sup>®</sup>): Factor VII activado recombinante
  - Dosis:
    - 90-120  $\mu\text{gr}/\text{kg}$  cada 2 h
    - Utilización de dosis únicas de 270  $\mu\text{gr}/\text{Kg}$
    - La utilización de dosis altas en corto periodo tiempo
  - PAUTA INICIAL: 90-120  $\mu\text{gr}/\text{kg}$  cada 2 h

# Comparación eficacia CCPA vs rFVIIa

- Eficacia global comparable 80-90%<sup>1-4</sup>.
- Estudio FENOC:
  - Astermark J, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):546-51.



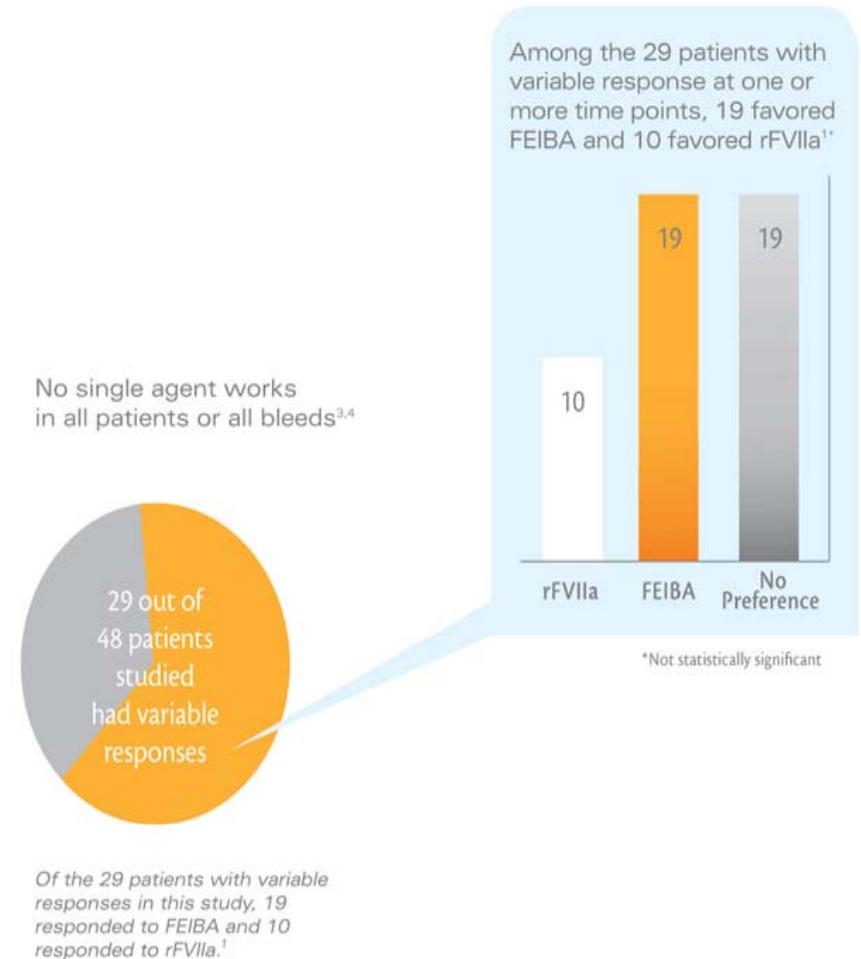
<sup>\*</sup>Test for equivalence<sup>1</sup>

- A las 6 horas: FEIBA 80.9% vs rFVIIa 78.7%.
- No enmascaramiento
- Primeras horas evaluación más fiable

1. Berntorp E. *Haemophilia*. 2009;15(1):3-10.
2. Negrier C et al. *Thromb Haemost*. 1997;77(6):1113-9.
3. Tjonnfjord GE, Holme PA. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(4):527-31.
4. Iorio A et al. *Cochrane Database of Systematic Review* 2010, Issue 8. CD:004449

# Comparación eficacia CCPA vs rFVIIa

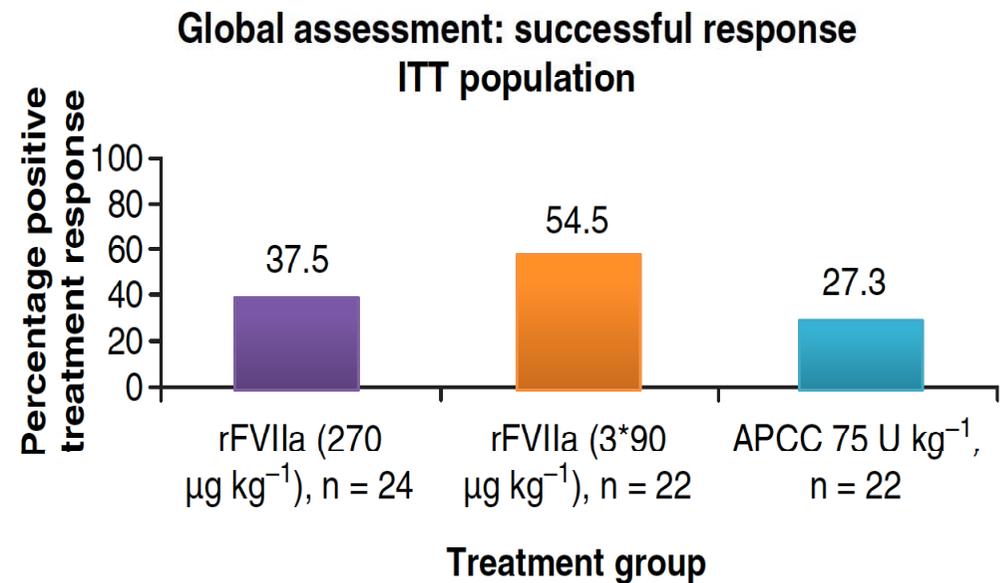
- Estudio FENOC<sup>1</sup> :
- 29 pacientes eficacia discordante
- 19 respondían mejor CCPA y 10 rFVIIa
- Este grupo había tenido mayor número de sangrados en el año previo: articulación diana
- Diferentes mecanismos explican la variabilidad
- VARIABILIDAD INTER E INTRAPACIENTE



1. Astermark J, et al. Blood. 2007 Jan 15;109(2):546-51.

# Comparación eficacia CCPA vs rFVIIa

- Estudio Young<sup>1</sup> :
- Hemartrosis tratadas en domicilio.
- Algoritmo subjetivo de respuesta global: no diferencias entre grupos (p=0.173)
- La evaluación a las 9 h



# ELECCIÓN DEL AGENTE

---

Tratamiento de primera línea

CCPA: 70-80 UI/Kg

rFVIIa: 90-120  $\mu$ g/Kg

- Disponibilidad
- Experiencia
- Éxito previo
- Edad
- ITI

# ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS

---

*Haemophilia* (2005), 11, 611–619

DOI: 10.1111/j.1365-2516.2005.01161.x

## GUIDELINES

# Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors

A. GRINGERI and P. M. MANNUCCI, FOR THE ITALIAN ASSOCIATION OF HAEMOPHILIA CENTRES

*Department of Internal Medicine and Dermatology, Angelo Bianchi Bonomi Haemophilia and Thrombosis Centre, IRCCS Maggiore Policlinico, Mangiagalli and Regina Elena Hospital Foundation and University of Milan, Milan, Italy*

# ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS



The screenshot shows the SETH website interface. The header includes the SETH logo and 'Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia'. The main navigation menu on the left lists various sections like 'Objetivos', 'Junta directiva', 'SOCIOS', 'CONGRESOS Y CURSOS', 'GRUPOS DE TRABAJO', 'GUÍAS Y DOCUMENTOS', 'BECAS Y PREMIOS', 'BIBLIOTECA', and 'ENLACES'. The main content area is titled 'GRUPOS ACTIVOS' and shows a sub-section for 'GRUPO DE TRABAJO > Grupos activos'. A specific protocol is highlighted: 'PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS HEMORRAGIAS EN LA HEMOFILIA CON INHIBIDOR'. Below this, there are tabs for 'Participantes', 'Introducción', 'Protocolos', 'Recogida datos', and 'Bibliografía'. The 'Protocolos' tab is selected, showing a list of documents with their titles and file sizes.



This block provides a detailed view of the 'Protocolos' page. At the top, it identifies the group as 'BIOLOGÍA Y PATOLOGÍA HEMORRÁGICA' and the user as 'V. M. JIMENEZ'. The main title of the protocol is 'TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LOS EPISODIOS HEMORRÁGICOS EN PACIENTES HEMOFÍLICOS CON INHIBIDORES. Dra. Carmen Altisent'. Below the title, there are four navigation buttons: 'Introducción', 'Protocolos' (which is highlighted with a red border), 'Recogida de datos', and 'Bibliografía'. The 'PROTOCOLOS' section contains the following text: 'Estudio Clínico sobre la Eficacia de un Modelo de Tratamiento Intenso de los Hemartros con rFVIIa en la Prevención o Retraso del Desarrollo de Artropatía en los Pacientes Hemofílicos con Inhibidor (INHPORA)'. At the bottom, there is a document icon and a link: '» texto completo [doc 63 KB]'.

# ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS

---

- In 2005, the Spanish Group for the Prevention and Treatment of Bleeding in Patients with Haemophilia and Inhibitors developed **recommendations for surgical management** using rFVIIa in **adults**:

|                     | Preoperative dose | Days 1–5   | Days 6–15                 |
|---------------------|-------------------|--|---------------------------|
| Minor surgery       | 90–120 µg/kg      | Day 1: 90–120 µg/kg every 2 h<br>for first 4 doses<br>Days 1–2: every 3–4 h<br>Days 3–5: every 3–6 h |                           |
| Major surgery       | 120 µg/kg*        | Day 1: 90–120 µg/kg every 2 h*<br>Day 2: every 2–3 h<br>Day 3–5: every 4 h                           | 90–120 µg/kg<br>every 6 h |
| Continuous infusion | Bolus: 120 µg/kg  | 30–50 µg/kg/h  | 15–50 µg/kg/h             |

\*Higher doses could be used

# ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS

- Recommendations for surgical management using rFVIIa in children:

|                     | Preoperative dose       | Days 1–5   | Days 6–15               |
|---------------------|-------------------------|--|-------------------------|
| Minor surgery       | 120–150 µg/kg*          | Day 1: 120–150 µg/kg* every 1.5–2 h for first 4 doses<br>Days 1–2: every 2–4 h<br>Days 3–5: every 3–6 h                        |                         |
| Major surgery       | 120–270 µg/kg*          | Day 1: 120–270 µg/kg every 1.5–2 h for first 4 doses<br>Day 1–2: 120–150 µg/kg every 2 h<br>Day 3–5: 120–150 µg/kg every 3–4 h | 120–150 µg/kg every 6 h |
| Continuous infusion | Bolus:<br>120–150 µg/kg | 30–50 µg/kg/h  | 15–50 µg/kg/h           |

\*Higher doses could be used

# ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS

---

- Recommendations for surgical management using FEIBA™:

|               | Preoperative dose | Days 1–5                 | Days 6–15              |
|---------------|-------------------|--------------------------|------------------------|
| Minor surgery | 50–75 U/kg        | 50–75 µ/kg every 12–24 h |                        |
| Major surgery | 75–100 U/kg       | 75–100 µ/kg every 8–12 h | 75–100 U/kg every 12 h |

Maximum daily dose: 250 U/kg

# ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS

---

## HEMATOMAS MUSCULARES

Las hemorragias intramusculares representan el 30% de los episodios hemorrágicos que se producen en el sistema músculo-esquelético en pacientes hemofílicos. Los hematomas del ílio-psoas representan el 1% de todos los episodios hemorrágicos y el 18% de las hemorragias intramusculares. La incidencia en pacientes hemofílicos con inhibidor se desconoce. En líneas generales las hemorragias intramusculares pueden dividirse en 3 grupos.

1. Hemorragias intramusculares periféricas agudas
2. Hemorragias intramusculares que comprometen la extremidad
3. Hematoma del ílio-psoas

 » texto completo [doc 168 KB]

## TRATAMIENTO HEMOSTÁTICO SECUENCIAL EN EL PACIENTE HEMOFÍLICO CON INHIBIDOR

Las pautas de tratamiento hemostático de pacientes hemofílicos con inhibidor son establecidas en general según la tasa de inhibidor. En caso de títulos de inhibidor inferiores a 5 Unidades Bethesda (UB) o pacientes bajos respondedores, la recomendación es iniciar tratamiento con altas dosis de factor deficiente (1). Si el título de inhibidor es superior a 5 UB o paciente alto respondedor, la terapia recomendada es el uso de agentes baipás. Definimos agente baipás en hemofilia, como aquel capaz de dar lugar a la producción de trombina salvando el complejo tenasa de la coagulación, deficiente en los pacientes con hemofilia A y B. Los agentes baipás disponibles en el mercado son: Concentrados de Complejo protrombínico (CCP), Concentrados de Complejo Protrombínico activado (CCPA) y Factor VII activado recombinante (rFVIIa) (Tabla 1.) En nuestro medio, FEIBA y Novoseven son los agentes utilizados de forma habitual (2-7). La elección de uno u otro producto se realiza en base al perfil de respuesta del paciente, seguridad, inmunogenicidad y disponibilidad del producto y experiencia del clínico.

 » texto completo [doc 1,7 MB]

## TRATAMIENTO DE LA HEMARTROSIS EN PACIENTES CON HEMOFILIA E INHIBIDOR

Las hemartrosis son las manifestaciones hemorrágicas más frecuentes y de mayor morbilidad en los pacientes hemofílicos, siendo evidente la relación directa entre estos episodios y el desarrollo posterior de la artropatía hemofílica. Los estudios de autores como Jansen, Lafeber, y Roosendaal demuestran dicha relación. Por todo ello es fundamental en estos pacientes el tratar de evitar la aparición de dichos episodios, siendo eso posible gracias al tratamiento profiláctico en los pacientes hemofílicos sin inhibidor.

En pacientes hemofílicos con inhibidor la situación es diferente, puesto que la presencia del inhibidor dificulta el tratamiento de los episodios de hemartrosis, lo cual supone que este grupo de pacientes desarrollen más fácilmente dicha artropatía.

 » texto completo [doc 79 KB]

---

## SINOVIORTESIS RADIATIVA

La presencia en una articulación de una membrana sinovial hipertrófica, muy vascularizada, favorecerá la aparición de hemartros de repetición, que a su vez perpetuará el proceso contribuyendo a la hipertrofia de la misma. El círculo vicioso hemartrosis-sinovitis-hemartrosis debe ser detenido lo antes posible con el fin de evitar el desarrollo de una artropatía hemofílica.

Una vez establecida la sinovitis, el tratamiento convencional incluye un programa de fisioterapia combinada con régimen intensivo de profilaxis. Cuando no se obtiene resultados o este programa no puede realizarse, como sucede en los hemofílicos con inhibidor, los pacientes pueden beneficiarse de una sinoviortesis radiactiva. El procedimiento consiste en la destrucción del tejido sinovial por la inyección intraarticular de un agente radiactivo, con disminución del infiltrado inflamatorio y eventual esclerosis de la sinovial.

 » texto completo [doc 88 KB]

## Haemophilia



*Haemophilia* (2011), 17, e202–e210

DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02377.x

ORIGINAL ARTICLE *Inhibitors*

### Identifying non-responsive bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors: a consensus definition

E. BERNTORP,\* P. COLLINS,† R. D'OIRON,‡ N. EWING,§ A. GRINGERI,¶ C. NÉGRIER\*\*  
and G. YOUNG††

# ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS

**Table 2.** Consensus definition: criteria to identify non-responsive joint and muscle bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors.

| Criteria               | Subjective assessments*  | Objective assessments*  | Relative importance for joint bleeds                              | Relative importance for muscle bleeds                 |
|------------------------|--|---|---|---|
| Pain                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistence or worsening of pain (with and without analgesics), reported by patient/parent via global self-assessment or VAS</li> <li>• Non-responsiveness to analgesics, reported by patient/parent</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistence or worsening of pain, evaluated by physician assessment</li> <li>• Need for analgesics</li> <li>• Non-responsiveness to analgesics, evaluated by physician assessment</li> </ul> | Primary measure   | Secondary measure                                     |
| Swelling/tension       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Increase or persistence in swelling, reported by patient/parent</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Increase or persistence in swelling or tension relative to baseline, evaluated by size measurements or physician assessment</li> </ul>   | Secondary measure   | Primary measure                                       |
| Mobility               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Decrease in mobility, reported by patient/parent</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Decrease in mobility, evaluated by goniometric ROM measurements or physician assessment</li> </ul>   | Secondary measure   | Of lesser importance                                  |
| Patient perception     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient report of the sense of continuance of bleeding</li> </ul>   | –   | Secondary measure   | Of lesser importance                                  |
| Laboratory evaluations | –  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imaging studies (e.g. MRI, ultrasound, X-ray)</li> <li>• Arthrocentesis</li> <li>• TGA</li> <li>• Haemoglobin levels</li> </ul>  | TGAs can be used to confirm the haemostatic response to treatment | Haemoglobin levels and imaging are secondary measures |

VAS, visual analogue scale; ROM, range of motion; MRI, magnetic resonance imaging; TGA, thrombin generation assay.

\*Criteria should be assessed at 24 h from the initiation of treatment.

# CONSIDERACIONES EN RELACION AL TRATAMIENTO

---

- Tratamiento muy complejo
- Importancia de la precocidad
- MANTENIMIENTO TIEMPO ADECUADO
- IDENTIFICAR LOS FRACASOS
- POSIBILIDAD DE CAMBIO

---

Profilaxis en pacientes con inhibidor

# Profilaxis secundaria: Experiencia con rFVIIa

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 5: 1904-1913

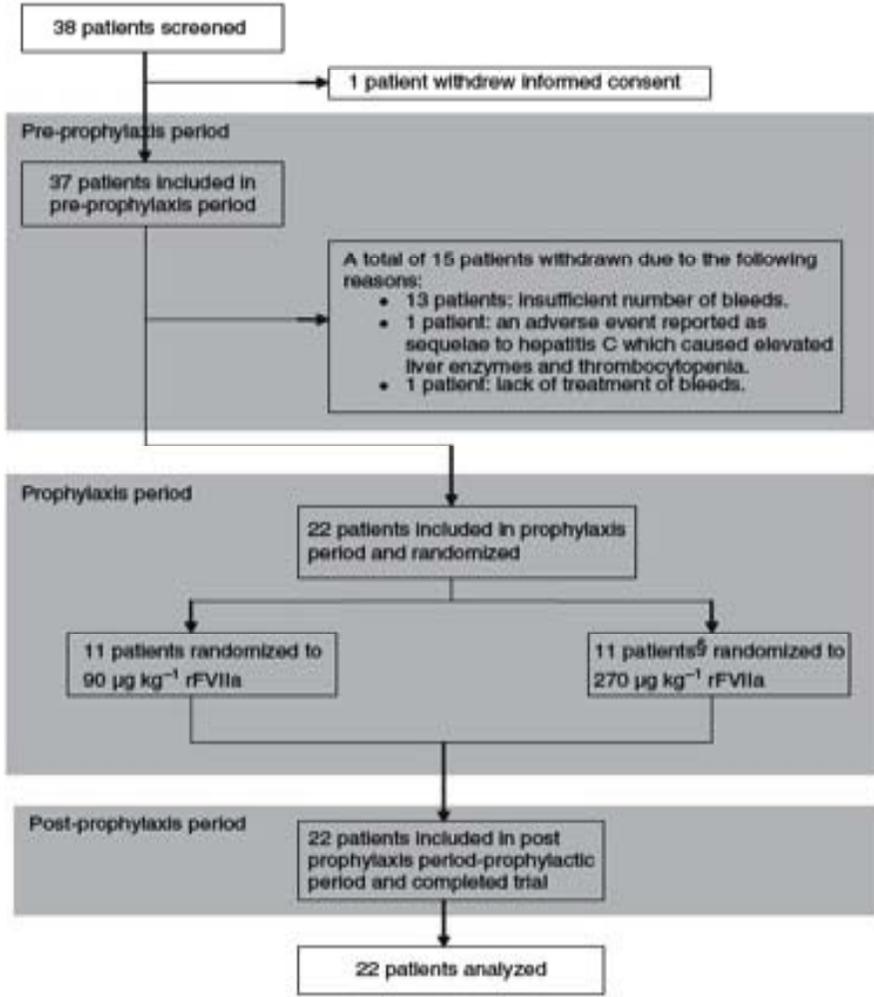
**ORIGINAL ARTICLE**

## Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors

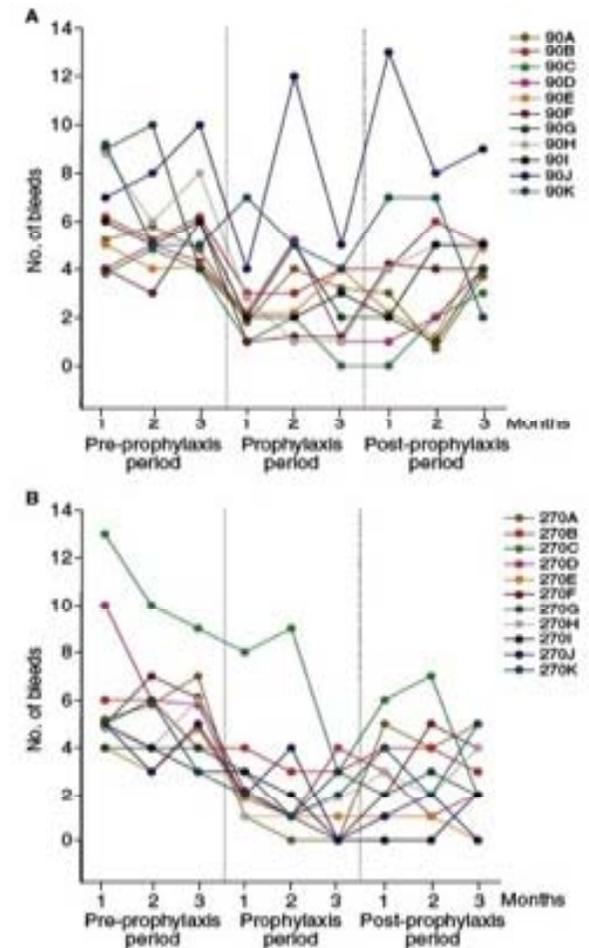
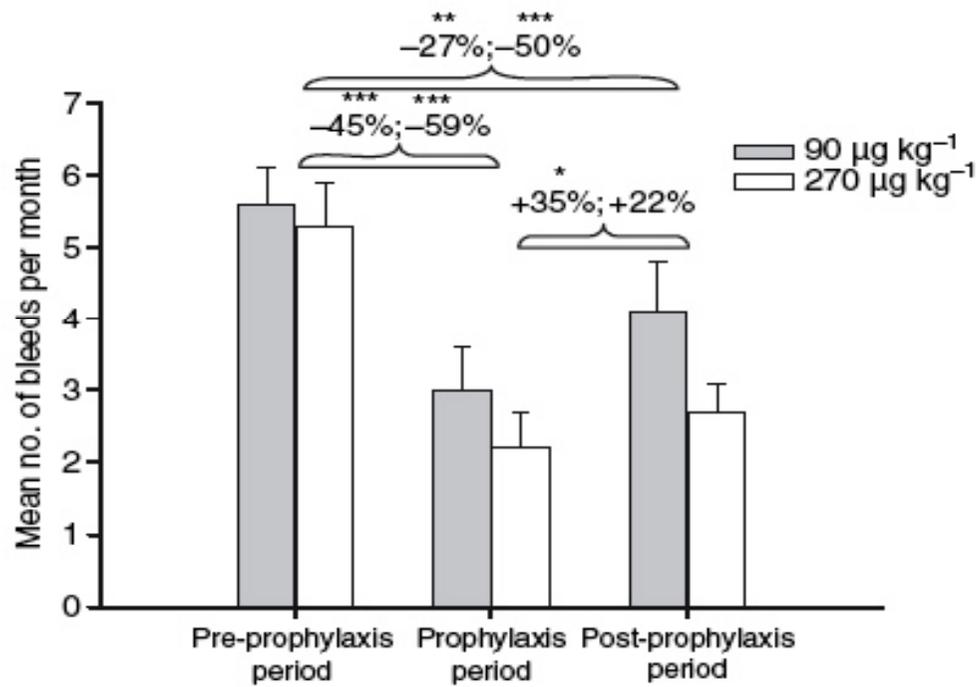
A. A. KONKLE,\* L. S. EBBESEN,† E. ERHARDTSEN,† R. P. BIANCO,‡ T. LISSITCHKOV,§ L. RUSEN¶ and A. A. SERBAN\*\*

\*Penn Comprehensive Hemophilia Program, University of Pennsylvania, PA, USA; †Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark; ‡Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina; §National Centre of Hematology and Transfusiology, Sofia, Bulgaria; ¶National Institute of Hematology 'C.T. Nicolau', Bucharest, Romania; and \*\*Clinical Pediatric Emergency Hospital 'Louis Turcanu', Timisoara, Romania

To cite this article: Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, Serban MA. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1904-13.



# Profilaxis secundaria: Experiencia con rFVIIa



# Pro-FEIBA

---

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

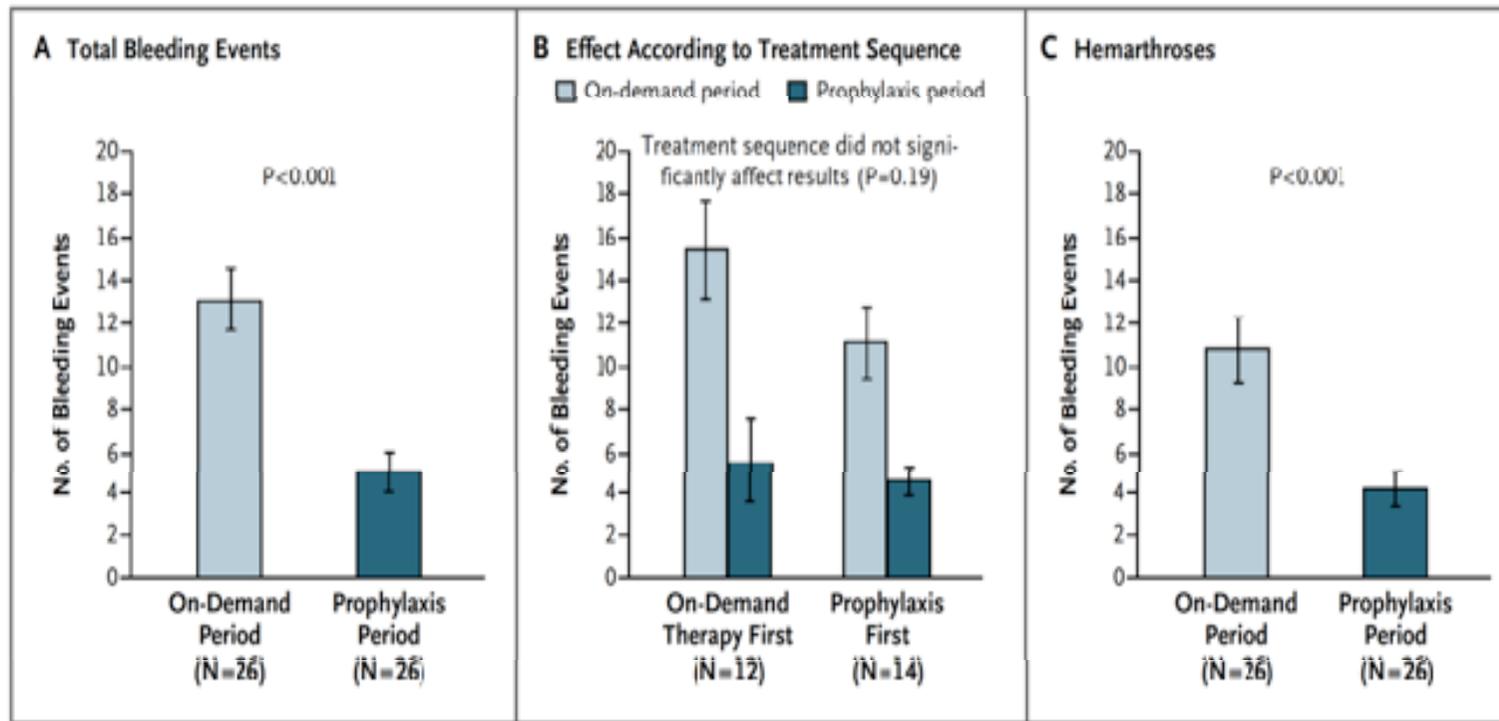
ORIGINAL ARTICLE

## Anti-Inhibitor Coagulant Complex Prophylaxis in Hemophilia with Inhibitors

Cindy Leissinger, M.D., Alessandro Gringeri, M.D., Bülent Antmen, M.D.,  
Erik Berntorp, M.D., Chiara Biasoli, M.D., Shannon Carpenter, M.D.,  
Paolo Cortesi, M.Sc., Hyejin Jo, M.S., Kaan Kavakli, M.D., Riitta Lassila, M.D.,  
Massimo Morfini, M.D., Claude Négrier, M.D., Angiola Rocino, M.D.,  
Wolfgang Schramm, M.D., Margit Serban, M.D., Marusia Valentina Uscatescu, M.D.,  
Jerzy Windyga, M.D., Bülent Zülfikar, M.D., and Lorenzo Mantovani, D.Sc.

N ENGL J MED 365;18 NEJM.ORG NOVEMBER 3, 2011

# Pro-FEIBA



## RESULTS

Thirty-four patients underwent randomization; 26 patients completed both treatment periods and could be evaluated per protocol for the efficacy analysis. As compared with on-demand therapy, prophylaxis was associated with a 62% reduction in all bleeding episodes ( $P < 0.001$ ), a 61% reduction in hemarthroses ( $P < 0.001$ ), and a 72% reduction in target-joint bleeding ( $\geq 3$  hemarthroses in a single joint during a 6-month treatment period) ( $P < 0.001$ ). Thirty-three randomly assigned patients re-

# Profilaxis Primaria: Experiencia con rFVIIa

---

## **“Primary prophylaxis” with rFVIIa in a patient with severe haemophilia a and inhibitor**

Victor Jimenez-Yuste, Manuel Quintana, Maria Teresa Alvarez, Monica Martin-Salces and Fernando Hernandez-Navarro

The development of antibodies that inhibit or neutralize replacement therapy with factor VIII or factor IX is today the most serious complication of haemophilia and its treatment. Inhibitor patients have more severe joint morbidity than patients without inhibitors, and older adults experience significant orthopaedic disabilities. Because of the serious and disabling consequences of persistent inhibitors, there is considerable clinical and research interest in establishing effective bypassing agent regimens to prevent bleeding in inhibitor patients in much the same way as prophylaxis procedure works in noninhibitor patients. In the majority of these patients, the bypass agent was used as a secondary prophylactic. In this report, the use of recombinant factor VIIa to clinically prevent joint bleed in a patient with

haemophilia A and high-titre inhibitor is described. *Blood Coagul Fibrinolysis* 19:719–720 © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

*Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2008, 19:719–720

Keywords: haemophilia, inhibitor, prophylaxis, recombinant factor VIIa

Haematology Department, Hospital Universitario La Paz, Paseo de la Castellana, Madrid, Spain

Correspondence to Dr Victor Jimenez-Yuste, Haematology Department, Hospital Universitario La Paz, Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid, Spain  
Tel: +34 91 207 1945; fax: +34 91 727 7225;  
e-mail: vjimenez.hulp@salud.madrid.org

Received 10 June 2007 Revised 9 September 2007

Accepted 12 September 2007

# Profilaxis: Experiencia en nuestro Centro

Haemophilia (2009), 15, 303-309

Haemophilia



ORIGINAL ARTICLE *Inhibitors*

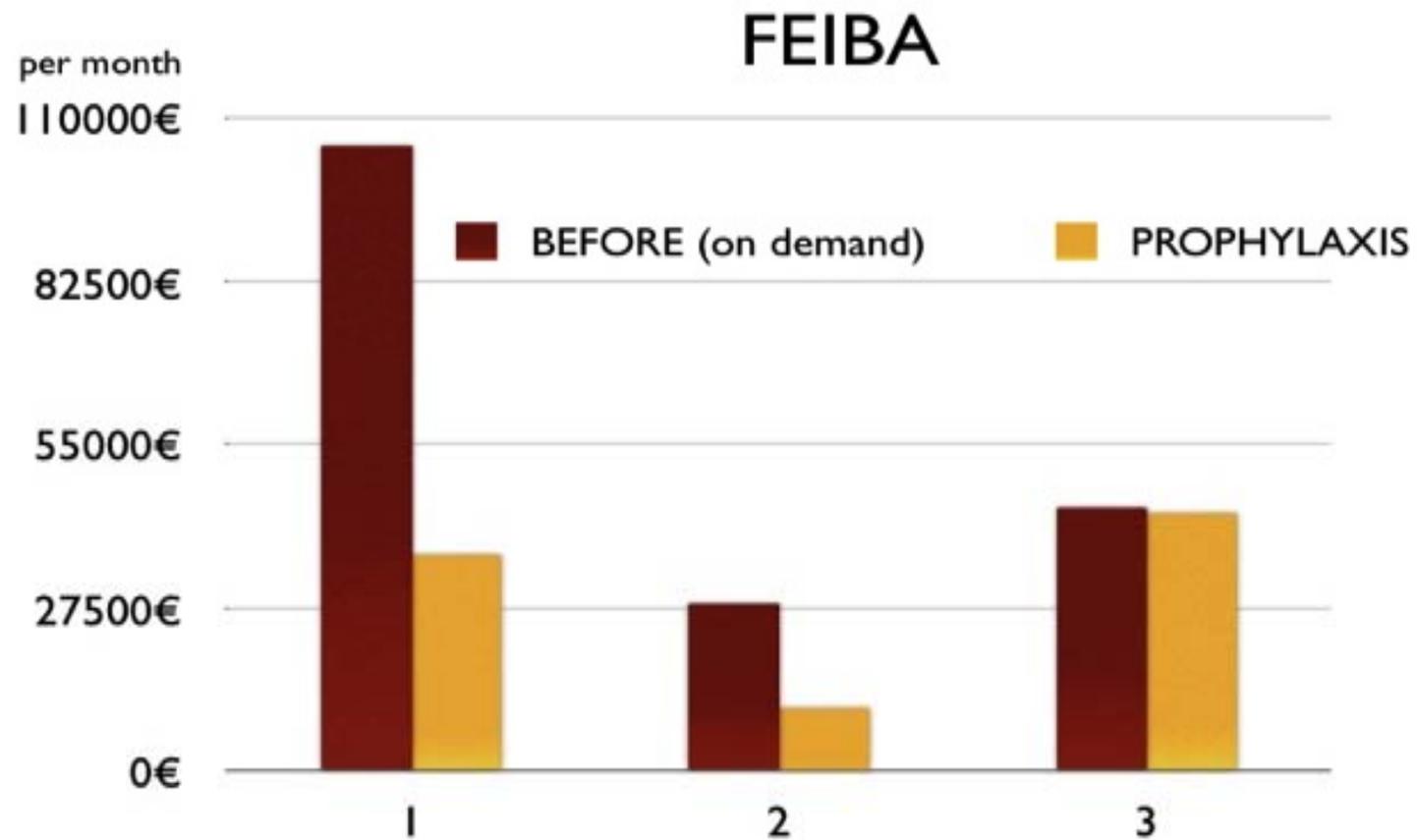
## Prophylaxis in 10 patients with severe haemophilia A and inhibitor: different approaches for different clinical situations

V. JIMÉNEZ-YUSTE,\* M. T. ALVAREZ,\* M. MARTÍN-SALCES,\* M. QUINTANA,\* C. RODRIGUEZ-MERCHAN,† C. LOPEZ-CABARCOS,‡ F. VELASCO§ AND F. HERNÁNDEZ-NAVARRO\*

| Patient | Age at prophylaxis (years) | Treatment Schedule before prophylaxis | Regimen                    | Duration (months) |
|---------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|-------------------|
| 1       | 15                         | On demand FEIBA                       | FEIBA 50 U/Kg/3 doses week | 22                |
| 2       | 5                          | On demand FEIBA                       | FEIBA 50 U/Kg/3 doses week | 24                |
| 3       | 31                         | On demand FEIBA                       | FEIBA 50 U/kg/48h          | 11                |
| 4       | 7                          | ITI + On demand bypass agents         | FEIBA 60 U/kg/48h          | 13                |
| 5       | 11                         | ITI+ On demand bypass agents          | FEIBA 70 U/kg/48h          | 11                |
| 6       | 2                          | On demand FVIII                       | rFVIIa 90 µg/kg/d          | 22                |
| 7       | 2                          | ITI+ On demand rFVIIa                 | rFVIIa 90 µg/kg/d          | 6                 |
| 8       | 1,5                        | On demand FVIII                       | rFVIIa 100 µg/kg/d         | 9                 |
| 9       | 1                          | Prophylaxis FVIII                     | rFVIIa 100 µg/kg/d         | 8                 |
| 10      | 3                          | ITI + On demand rFVIIa                | rFVIIa 90 µg/kg/d          | 19                |

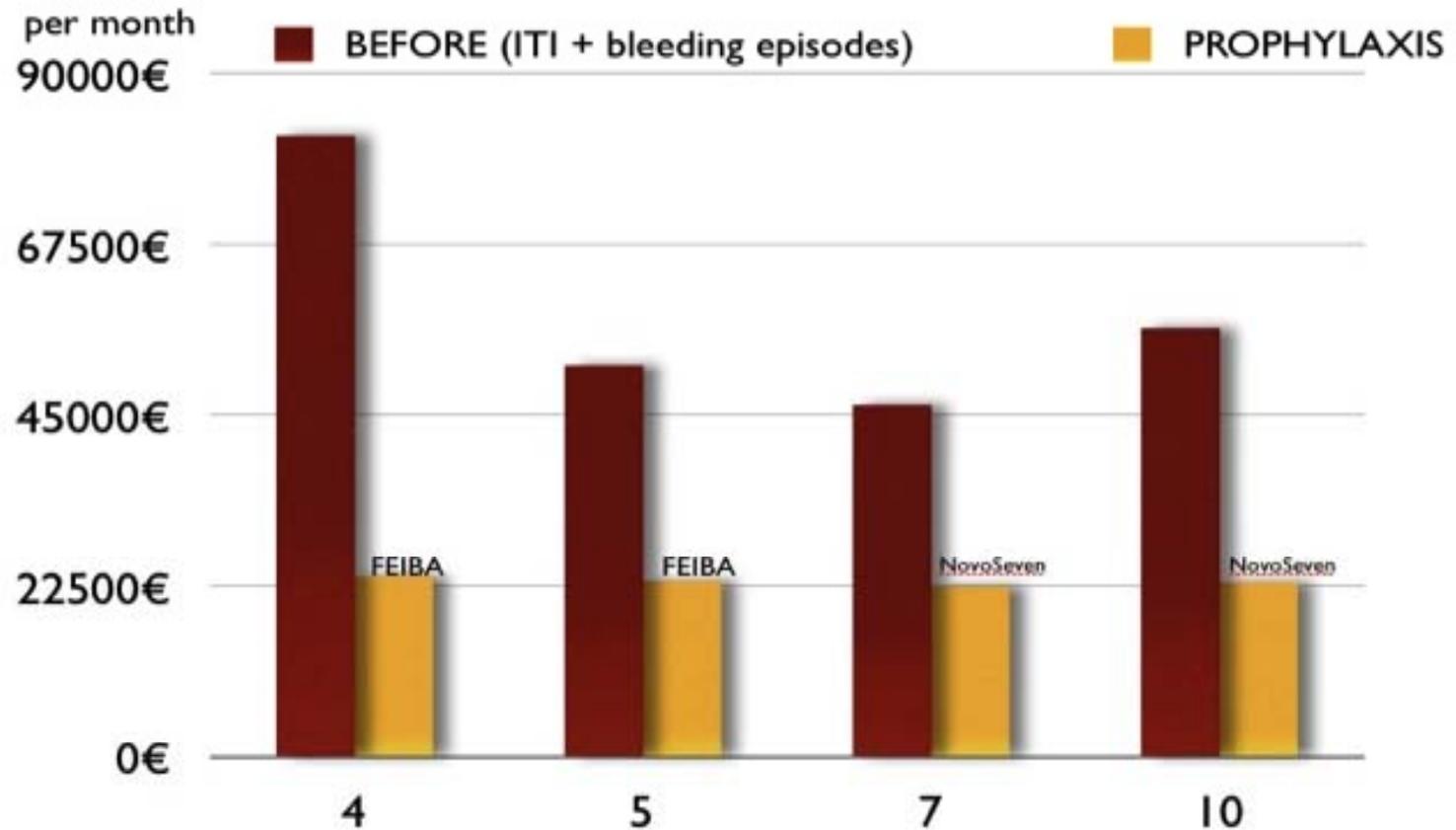
# Profilaxis : Costes

---



# Profilaxis secundaria: Experiencia con rFVIIa

---



# Consideraciones: Profilaxis

---

- 1 ¿Se debe comenzar al desarrollo del inhibidor?
- 2 ¿Debe continuar durante la ITI?
- 3 ¿Cual es el mejor esquema para un profilaxis?
- 4 ¿Como debe ser el acceso venoso estos casos?
- 5 ¿Cual es coste y el coste-beneficio de la profilaxis?
- 6 ¿Cuales pueden ser las complicaciones de la profilaxis?

# Erradicación de inhibidor

---

- El único método provado en la erradicación es la inducción a la inmunotolerancia (ITI).
- ITI es la infusión regular de FVIII para inducir tolerancia de FVIII antígeno-específica.
- La tasas de eficacia varían aproximadamente entre 60 al 80%.
- *La mayor desventaja es su elevado coste inicial*

# Beneficios de ITI

---

- Permite el tratamiento con FVIII en caso de cirugía o sangrado.
- Permite tratamiento profiláctico para prevenir la artropatía hemofílica y hemorragias fatales.
- Aumenta la calidad de vida (menos morbilidad, etc.).
- Reduce costes (menor uso de agentes bypass, menos hospitalizaciones, etc.).

# Factores predictores de éxito

Table II. Potential factors that affect the outcome of immune toleration induction (ITI).

| Risk                              | Effect   | References  |
|-----------------------------------|--|---|
| Historic peak titre               | <200 BU/ml associated with increased chance of inducing tolerance  | Mariani <i>et al</i> (1994), Kroner (1999), DiMichele and Kroner (2002)   |
| Titre at start of ITI             | <10 BU/ml  | Mariani <i>et al</i> (1994), Kroner (1999), DiMichele and Kroner (2002), Mauser-Bunschoten <i>et al</i> (1995)  |
| FVIII dose                        | Poor risk patients<br>100–200 iu/kg/d probably more effective<br>Good risk patients<br>No difference between 200 iu/kg/d and 50 iu/kg 3 times a week but tolerance achieved more rapidly with higher dose regimens and with less intercurrent bleeds | Mariani <i>et al</i> (1994), Kroner (1999), Mauser-Bunschoten <i>et al</i> (1995), Brackmann <i>et al</i> (1996), DiMichele and Kroner (2002), DiMichele (2003), Hay and DiMichele (2012) |
| Peak titre on ITI                 | Poor risk if >250 BU/ml<br>The best indicator of success or failure of ITI on multivariate analysis of the International ITI study   | Hay and DiMichele (2012)  |
| FVIII type                        | No evidence of difference in first line ITI between plasma-derived (pd) and recombinant FVIII<br>Uncontrolled reports of responses to pdFVIII after failure of first-line ITI  | Kreuz <i>et al</i> (1996), Gringeri <i>et al</i> (2007), Kurth <i>et al</i> (2011)  |
| Time from inhibitor presentation  | <5 years between presentation and starting ITI associated with increased chance of tolerance   | Kroner (1999), Brackmann <i>et al</i> (1996), Mauser-Bunschoten <i>et al</i> (1995)   |
| Interruptions of ITI              | Associated with decreased chance of tolerance  | Lenk (1999)   |
| Number of EDs before ITI          | Large number of EDs associated with decreased chance of tolerance  | Kreuz <i>et al</i> (1995), DiMichele (2003)   |
| Ethnicity                         | No evidence of an effect   | Hay <i>et al</i> (2012)   |
| Infection in venous access device | No effect seen in good risk patients in I-ITI study  | Hay <i>et al</i> (2012)   |

- Buen pronóstico:
  - Título inhibitor < 10 UB/ml
  - Pico histórico < 200 UB/ml

# Coste de ITI

---

- 2000 Colowick A et al. Immune tolerance induction in hemophilia patients with inhibitors: costly can be cheaper. Blood 2000; 96: 1698-1702.
- Modelo de decisión de Markov
- Toda la vida de un niño con hemofilia A de 5 años
- Coste total a lo largo de la vida y esperanza de vida
- Factor: rFVIII, aPCC and pFVIII
- ITI: 100 IU/kg/d durante 420 días
- *Esperanza de vida : ITI se asoció con una ganancia de 4.6 años*
- *Costes: ITI permitía disminuir costes y clínicamente eficaz*

## EL GRAN DEBATE: Dosis y tipo de concentrado FVIII

---

- Entre los predictores de éxito de ITI:
  - El regimen terapéutico, dosis y frecuencia, así como el tipo de producto FVIII son ampliamente discutidos
  - En el momento actual, estamos aún lejos de definir el esquema óptimo y mucho más aún de la individualización de los esquemas de ITI.

# Dosis

---

## **Bonn protocol (high-dose regimen)**

FVIII 150 IU/kg twice daily

FEIBA 50 IU/kg twice daily for patients at high risk of bleeding

## **van Creveld (Dutch) Protocol (low-dose regimen)**

FVIII 25 IU/kg every other day (q.o.d)

Decrease dose each time absolute FVIII recovery is >30%

Continue until a prophylactic dose (10–15 IU/kg q.o.d.) is reached

## **Malmö Protocol (immunomodulation plus high-dose FVIII)**

Immunoabsorption followed by

Immunosuppression with cyclophosphamide followed by IVIG replacement

FVIII

## **Other Protocols**

Gruppo: 50–100 IU kg/week plus immunomodulation

Rocino: 100 IU kg/day

Smith: 100 IU/kg b.i.d., then 100 IU kg/day

# Dosis

---

- 2012. Hay CR and DiMichele D. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. Blood 2012; 119 (6): 1335-44.
- Multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, comparando altas dosis (HD:200 IU/kg/d) y bajas dosis (LD: 50 IU/kg 3 veces/semana). rFVIII 90% de los pacientes.
- 115 “good-risk,” pacientes con hemofilia A grave y alto título
- 66 de 115 alcanzaron el objetivo final del estudio

| Successful tolerance | Negative inhibitor titer, FVIII recovery $\geq$ 66% of expected, and FVIII recovery $\geq$ 6 h   |
|----------------------|--|
| Partial response     | After 33 mo of ITI, negative inhibitor titer but persistently abnormal recovery or half-life; responding clinically to FVIII replacement without an anamnestic increase in inhibitor titer   |
| Study failure        | Failure of the inhibitor to decline by $\geq$ 20% over any 6-mo period after the first 3 mo of immune tolerance induction (ITI); or failure to achieve tolerance or partial response after 33 mo on ITI; or withdrawal from the study for any reason before tolerance was achieved |
| Relapse              | Inhibitor recurrence during the 12-mo follow-up period on prophylaxis after tolerance was achieved, as evidenced by recurrent positive Bethesda titer or a decline in FVIII recovery or half-life below study limits   |

# Dosis

- La tasas de éxitos no se diferenciaban entre ambos brazos (24 of 58 LD vs 22/57 HD,  $P= 0.909$ ).
- El tiempo hasta conseguir negativizar inhibidor ( $P =0.027$ ), recuperación normal ( $P= 0.002$ ), y tolerancia ( $P =0.116$ , *nonsignificant*) era más corto en el grupo de HD ITI
- Pico histórico ( $P= 0.026$ ) y en la ITI ( $P=0.002$ ) de inhibidor se correlacionaban inversamente con el éxito.
- Solo el pico en la ITI era predictor de éxito en el análisis multivariante.
- Paciente LD sangraban más frecuentemente que los pacientes en el brazo de HD (*odds ratio, 2.2;  $P=0.0019$* ).
- Ni el sangrado ni la infección se correlacionaban con el éxito

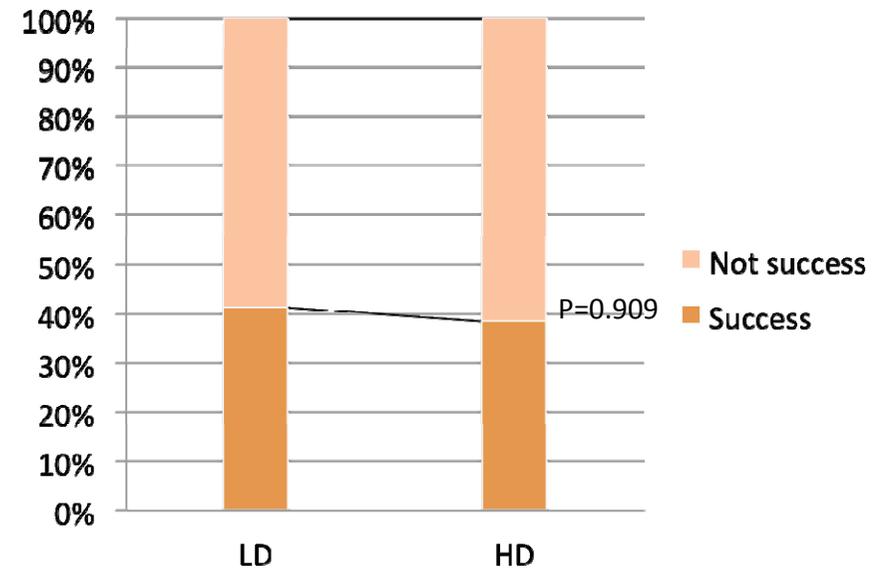


Table 7. All intercurrent bleeding by treatment arm and phase of ITI

|                        | Regimen | Bleeds, n | HR   | 95% CI    | P     |
|------------------------|---------|-----------|------|-----------|-------|
| All ITI (n = 58 vs 57) | LD      | 684       | 2.2  | 1.34-3.62 | .0019 |
|                        | HD      | 282       |      |           |       |
| Phase 1 (n = 58 vs 57) | LD      | 573       | 2.27 | 1.29-4.01 | .0046 |
|                        | HD      | 241       |      |           |       |
| Phase 2 (n = 27 vs 23) | LD      | 47        | 3.4  | 0.84-13.8 | .088  |
|                        | HD      | 4         |      |           |       |
| Phase 3 (n = 24 vs 22) | LD      | 9         | 5.18 | 0.71-38.0 | .110  |
|                        | HD      | 3         |      |           |       |
| Phase 4 (n = 24 vs 22) | LD      | 54        | 1.70 | 0.80-3.63 | .170  |
|                        | HD      | 32        |      |           |       |

# La solución

---





MUCHAS GRACIAS

---

