

SIFO

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie



I° CONVEGNO REGIONALE SIFO

Meeting di primavera

**"IL FARMACISTA CLINICO
E I NUOVI MODELLI DI CURA"**



Emofilia A e B cause, sintomi e trattamento

Gaetano Giuffrida

**Divisione Clinicizzata di Ematologia con Trapianto di Midollo Osseo,
Centro di riferimento regionale per la prevenzione, diagnosi e cura delle
malattie rare della coagulazione nel bambino e nell'adulto**

**Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Vittorio Emanuele"
CATANIA**



**TAORMINA (ME),
11-12-13 MAGGIO 2017**



Malattie emorragiche congenite (MEC)

- **Emofilia A e B**
- **Malattia di von Willebrand**
- **Deficit fattore VII**
- **Deficit fattore II**
- **Deficit fattore X**
- **Deficit fattore XI**
- **Deficit fattore XIII**
- **Ipo-disfibrinogenemia**

Emofilia A e B

Malattie ereditarie caratterizzate da una ridotta funzione o assenza del **Fattore VIII o IX** della coagulazione

- Trasmissione recessiva legata al sesso
- Il gene del FVIII e del FIX sono localizzati entrambi sul braccio lungo del cromosoma X
- I maschi portatori del gene difettivo sul loro unico cromosoma X risultano affetti, con una gravità dipendente dall'attività funzionale residua
- Incidenza Emofilia A **1:5000**
- Incidenza Emofilia B **1:30000**

Emofilia A e B

Principali manifestazioni cliniche

Emartri

Ematomi muscolari

Ematuria

Emorragie gastrointestinali

Emorragie rinofaringee

Emorragia cerebrale



CLASSIFICAZIONE CLINICA

Ai differenti livelli di Fattore nel plasma corrispondono differenti manifestazioni di malattia

	Grave	Moderata	Lieve
FVIII:C FIX:C	<1%	1% – 5%	>5% – <40%
Episodi emorragici	24 – 48 per anno	4 – 6 per anno	Rari
Causa di emorragia	Spontanea	Trauma lieve	Trauma o Chirurgia

Indicatori del fenotipo clinico

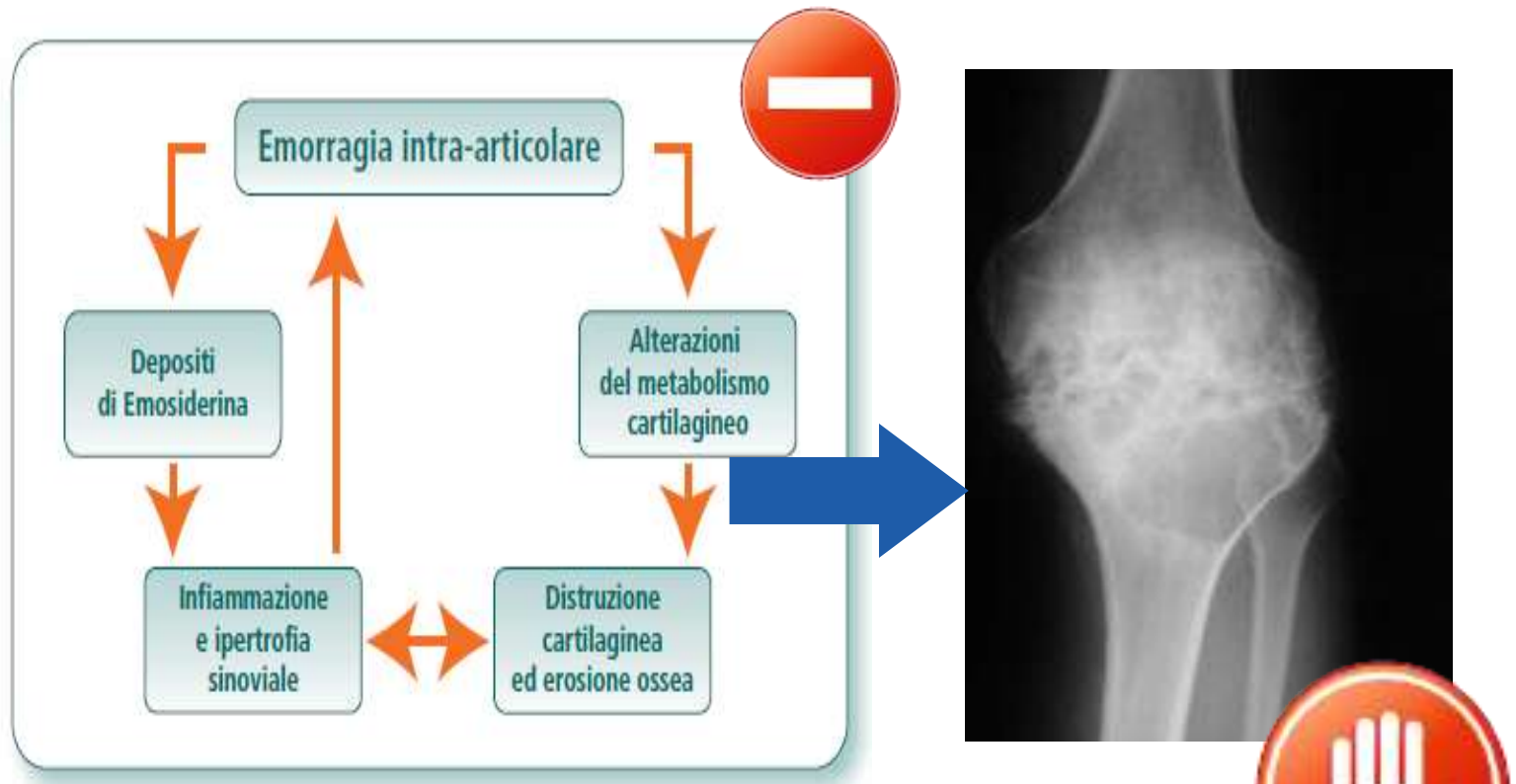
- **Livelli di fattore nel plasma**
- **Frequenza emorragica/anno**
- **Frequenza di emartri/anno**
- **Età alla prima emorragia**
- **Score Ortopedico**
- **Score Radiologico**
- **Consumo di concentrato**

La terapia dell'emofilia, oggi: Background

L'emofilia è una malattia genetica rara potenzialmente invalidante per la quale, **a tutt'oggi, non è ancora disponibile una cura definitiva.**

La storia naturale della malattia è scandita dal succedersi di emorragie articolari e muscolari che inesorabilmente sono causa di artropatia invalidante.

Storia naturale dell'emofilia

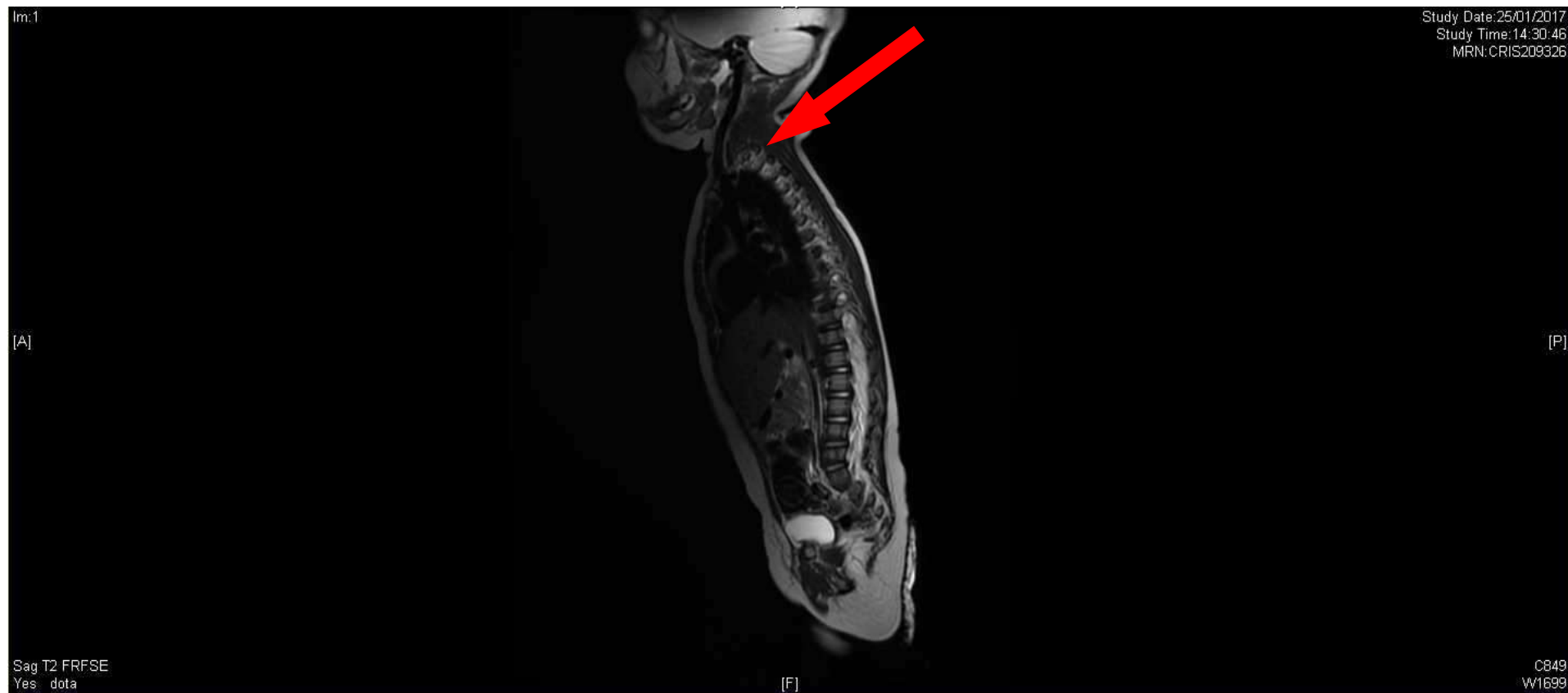


Incontrovertibilmente, l'artropatia cronica è causa di disabilità/invalidità ingravescente,



necessità di interventi chirurgici ortopedici e spesso di protesizzazione

PAZIENTE CON EMOFILIA A GRAVE DI MESI 13



*Non evidenti sicure alterazioni di segnale del midollo spinale che appare dislocato anteriormente.
.....raccolta extramidollare nel tratto compreso tra C3 ed L1-L2 riferibile ad ematoma epidurale.*

La terapia dell'emofilia

Terapia sostitutiva:

somministrazione del fattore della coagulazione carente

• Al bisogno

- Il fattore è somministrato solo quando si verifica un evento traumatico o spontaneo che lo richiede.
- In questo modo si agisce sull'emorragia arrestandola e limitandone i danni

• In profilassi

- Il fattore è somministrato in modo continuo e regolare per prevenire l'insorgenza delle emorragie e del danno articolare
- Scopo della profilassi è il mantenimento del livello di FVIII-IX > 2%
- Emofilia Grave → Emofilia Moderata

La terapia dell'emofilia, oggi

Oltre 40 anni di esperienza clinica, fino ai più recenti trials clinici randomizzati e controllati, hanno consentito di definire che la **profilassi** è l'unica modalità terapeutica in grado di prevenire le gravi complicanze da artropatia cronica.

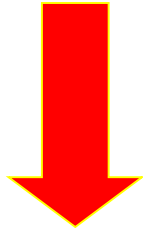
La profilassi ha radicalmente modificato la storia naturale della malattia, consentendo di prevenire le gravi alterazioni dell'equilibrio muscolo-scheletrico, principale causa di morbidità ed invalidità nell'emofilico adulto e causa di notevole compromissione della qualità della vita.

THE MANAGEMENT OF HEMOPHILIA

WITH LYOPHILE HUMAN PLASMA INTRA-
VENOUSLY INJECTED

JOHN B. JOHNSON, M.D.

WASHINGTON, D. C.



JOUR. A. M. A.
MARCH 7, 1942

An effort has been made to rehabilitate a patient totally disabled by hemophilia with weekly injections of 125 cc. of plasma for three months. This patient without therapy usually had a coagulation time of about one hundred minutes. During the previous three years his

During treatment his activity was greatly increased and he was able to do light work. As a rule his coagulation time was near normal during the first twenty-four hours after the injection, gradually rising to about sixty minutes at the end of six days. During the greater part of the treatment he was completely free of hemorrhages.

PROFILASSI IN EMOFILIA



Inga Marie Nilsson (1923-1999)

Per prima negli anni '70 ha avviato la profilassi come strategia di cura dell'emofilia

Attualmente la profilassi è usata come "trattamento" di scelta in tutti gli emofilici gravi

Il regime di profilassi è raccomandato dalla World Federation of Hemophilia (WFH), e consiste nell'infusione di:

- 25-40 UI/kg di FVIII tre volte alla settimana nell' Emofilia A
- 40-50 UI/Kg di FIX due volte alla settimana nell'Emofilia B



Approvate a Padova, 8 ottobre 2013

www.aiceonline.org

RECOMMENDATION

Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy

Angiola Rocino¹, Antonio Coppola², Massimo Franchini³, Giancarlo Castaman^{4,5}, Cristina Santoro⁶, Ezio Zanon⁷, Elena Santagostino⁸, Massimo Morfini⁹ on behalf of the Italian Association of Haemophilia Centres (AICE) Working Party (see appendix 1)

Blood Transfus 2014;12:575-98

Perceived challenges and attitudes to regimen and product selection from Italian haemophilia treaters: the 2013 AICE survey

M. FRANCHINI,* A. COPPOLA,† A. ROCINO,‡ E. ZANON§ and M. MORFINI¶ ON BEHALF THE ITALIAN ASSOCIATION OF HAEMOPHILIA CENTERS (AICE) WORKING GROUP¹

Haemophilia 2014;20:e128-35

SPECIAL ARTICLE

European Association for Haemophilia and associated disorders (EHAD)

European principles of haemophilia care

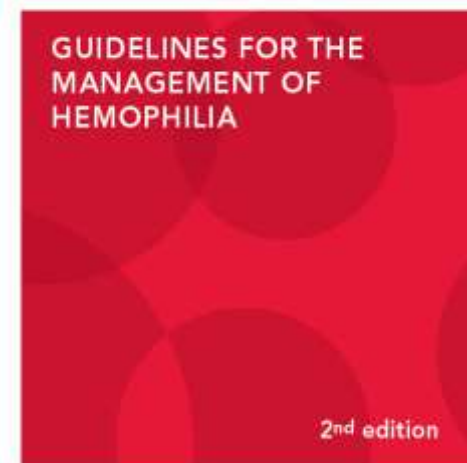
B. T. COLVIN,* J. ASTERMARK,† K. FISCHER,‡ A. GRINGERI,§ R. LASSILA,¶
W. SCHRAMM,** A. THOMAS†† and J. INGERSLEV‡‡ FOR THE INTER DISCIPLINARY
WORKING GROUP

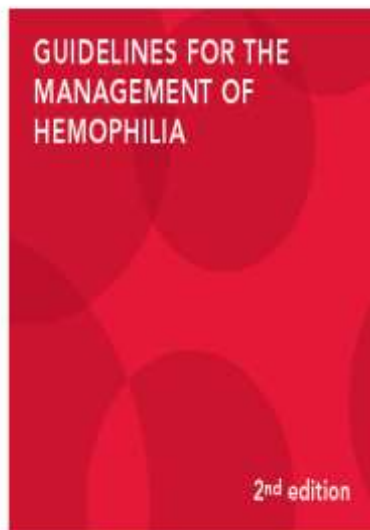
Prophylaxis (Preventative) Treatment

Prophylaxis treatment should be available to people with haemophilia as it has been shown to prevent and improve chronic joint disease. Prophylaxis also promotes health and social well-being and reduces the burden of the condition.

3. Prophylaxis prevents bleeding and joint destruction and should be the goal of therapy to preserve normal musculoskeletal function. (Level 2)

Principle 7





Definizione	Tipo di trattamento
Profilassi primaria	Treatmento regolare continuo* iniziato in assenza di malattia articolare osteocondrale, documentata dall'esame fisico e/o da studi con tecniche di imaging, <u>iniziata prima di un secondo episodio di emartro, clinicamente evidente, in un'articolazione maggiore e dell'età di 3 anni.</u>
Profilassi secondaria	Treatmento regolare continuo* iniziato dopo uno o più sanguinamenti in un'articolazione maggiore e prima della comparsa di malattia articolare documentata dall'esame fisico e studi con tecniche di imaging.
Profilassi terziaria	Treatmento regolare continuo* iniziato dopo la comparsa di malattia articolare documentata dall'esame fisico e radiografie planari delle articolazioni affette.
Profilassi intermittente periodica	Treatmento effettuato allo scopo di prevenire le emorragie per un periodo di tempo non eccedente le 45 settimane in 1 anno.

* Continuo implica l'intenzione di effettuare il trattamento per 52 settimane all'anno e per un minimo di 45 settimane (85%) con una frequenza di somministrazioni definita a priori.

Haemophilia 2014;20:e128-

35

La profilassi secondaria tardiva e terziaria

- Prophylaxis does not reverse established joint damage; however, it decreases frequency of bleeding and may slow progression of joint disease and improve quality of life.

EVIDENZE A FAVORE della profilassi



Ortopaedic Outcome Study: osservazionale

✓ *Aledort et al, J Intern Med 1994*



Studi Svedesi: osservazionali

✓ *Nilsson et al, J Intern Med 1992*

✓ *Lofqvist et al, J Intern Med 1997*

✓ *Astermark et al, Br J Haematol 1999*



Studio Tedesco: osservazionale

✓ *Kreuz et al, Haemophilia 1998*



Studi Olandesi: osservazionali

✓ *Van den Berg et al, Br J Haematol 2001*

✓ *Fischer et al, Blood 2002*



Studio UK: osservazionale

✓ *Yee et al, Haemophilia 2002*

oltre 2350 voci in Pub Med

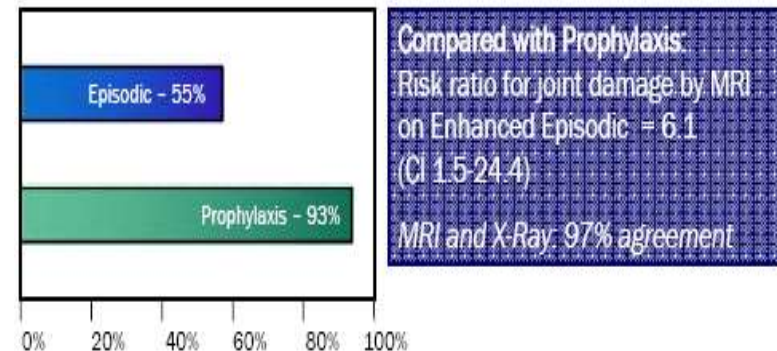
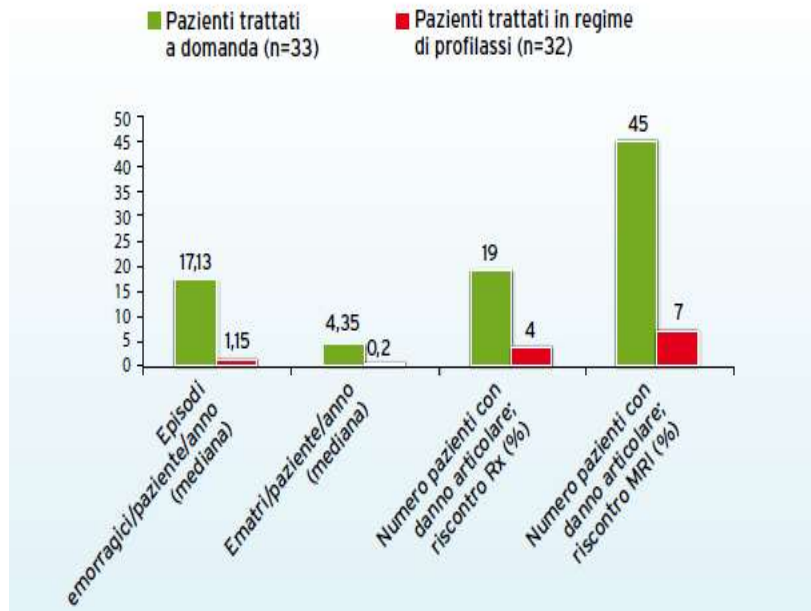
Profilassi primaria: Studi Randomizzati



Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia

Marilyn J. Manco-Johnson, M.D., Thomas C. Abshire, M.D., Amy D. Shapiro, M.D., Brenda Riske, M.S., M.B.A., M.P.A., Michele R. Hacker, Sc.D., Ray Kilcoyne, M.D., J. David Ingram, M.D., Michael L. Manco-Johnson, M.D., Sharon Funk, B.Sc., PT., Linda Jacobson, B.S., Leonard A. Valentino, M.D., W. Keith Hoots, M.D., George R. Buchanan, M.D., Donna DiMichele, M.D., Michael Recht, M.D., Ph.D., Deborah Brown, M.D., Cindy Leissing, M.D., Shirley Bleak, M.S.N., Alan Cohen, M.D., Prasad Mathew, M.D., Alison Matsunaga, M.D., Desiree Medeiros, M.D., Diane Nugent, M.D., Gregory A. Thomas, M.D., Alexis A. Thompson, M.D., Kevin McRedmond, M.D., J. Michael Soucie, Ph.D., Harlan Austin, Ph.D., and Bruce L. Evatt, M.D.

Manco-Johnson MJ et al. N Engl J Med, 2007



Abnormal RMI score:
2/27 (7%) PROFYLAXIS
13/29 (45%) ON DEMAND

Profilassi primaria: Studi Randomizzati



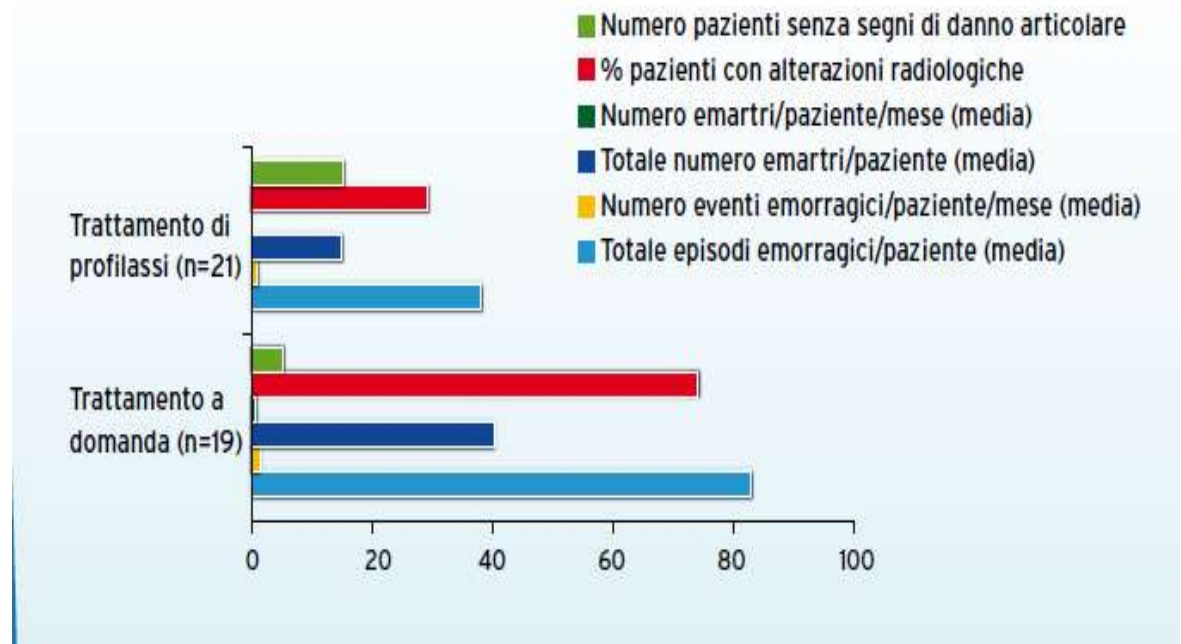
A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study)

E.S.P.R.I.T.

A. GRINGERI,* B. LUNDIN,† S. VON MACKENSEN,*‡ L. MANTOVANI,§ P. M. MANNUCCI*¶ and THE ESPRIT STUDY GROUP¹

J Thromb Haemost 2011; 9: 700-10

Evaluation
Study on
Prophylaxis:
a Randomised
Italian
Trial



Profilassi primaria e secondaria precoce: obiettivi specifici

Table 2. Types of prophylaxis and goals.

Primary prophylaxis	Secondary prophylaxis	Tertiary prophylaxis
<u>Prevent life-threatening bleeds</u>	<u>Prevent life-threatening bleeds</u>	<u>Prevent life-threatening bleeds</u>
<u>Preserve pristine joints</u>	<u>Reduce the risk of arthropathy</u>	<u>Reduce the worsening of arthropathy</u>
Minimize bleeding occurrence	Reduce bleeding frequency	Reduce bleeding frequency
Maintain high levels of QoL	Maintain high levels of QoL	Improve QoL
Support normal social participation and studying/working life	Support normal social participation and studying/working life	Improve social participation and maintain working activity and independence
Allow physical activities	Allow physical activities	Improve activity/autonomy levels
-	Prevent target joints	Reduce bleeding in target joints
-	-	Control pain
-	-	Permit physiotherapy
-	-	Reduce bleeding risk due to comorbidities

Profilassi primaria: se e quando sospenderla?

A quale età ?

Non prima dell'adolescenza (*Ahlberg A, 1965*)
Indefinitamente (*WHO*)
Sino all'età adulta

**OGNI DECISIONE DEVE TENER CONTO DI:
Frequenza emorragie / attività fisica**

Valutazione muscoloscheletrica, Rx/MRI

Compliance

Stile di vita; esigenze personali, sociali e lavorative e familiari del paziente



Profilassi: Raccomandazioni

Modern treatment of haemophilia*

E. Berntorp,¹ V. Boulyjenkov,² D. Brettler,³ M. Chandy,⁴ P. Jones,⁵ C. Lee,⁶
J. Lusher,⁷ P. Mannucci,⁸ I. Peak,⁹ K. Rickard,¹⁰ & S. Seremetis¹¹

Many rapid advances have been made in the diagnosis and therapy of haemophilia. Nevertheless, the condition still poses problems and challenges (e.g. joint disease, transfusion-transmitted diseases, inhibitors, provision of care in developing countries, and education and cost issues). WHO and the World Federation of Hemophilia held a joint meeting in Geneva, on 21–23 March 1994, to discuss and review current and future approaches to the management of haemophilia and its complications, including prospects for genetic technology and gene therapy in developed and developing countries. The present review article summarizes the discussions and recommendations made by the participants.

Bulletin of the World Health Organization, 1995, 73 (5) 691–701

"Since the main goal is to prevent joint bleeding and its sequelae, prophylaxis should be considered as optimal management for persons with severe haemophilia A and B (baseline level < 1% FVIII or FIX)."

"Treatment should be started at 1-2 years of age and be continued indefinitely."

Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs

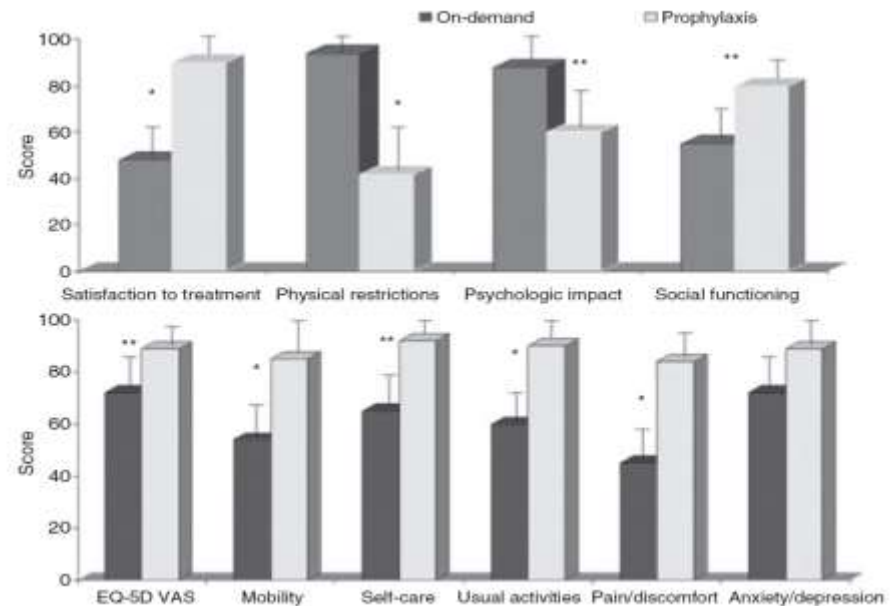
30 adolescenti
54 adulti

A. TAGLIAFERRI,^{*} M. FRANCHINI,[†] A. COPPOLA,[‡] G. F. RIVOLTA,[¶] C. SANTORO,[§]
G. ROSSETTI,[¶] G. FEOLA,^{**} E. ZANON,^{††} A. DRAGANI,^{‡‡} P. IANACCARO,^{§§} P. RADOSSI^{¶¶}
and P. M. MANNUCCI^{***}

Significativa riduzione

**episodi emorragici
ematri
score ortopedico
giorni di frequenza
scolastica e lavorativi persi
numero visite
ospedalizzazioni**

**Score di Pettersson stabile
Costi più alti**



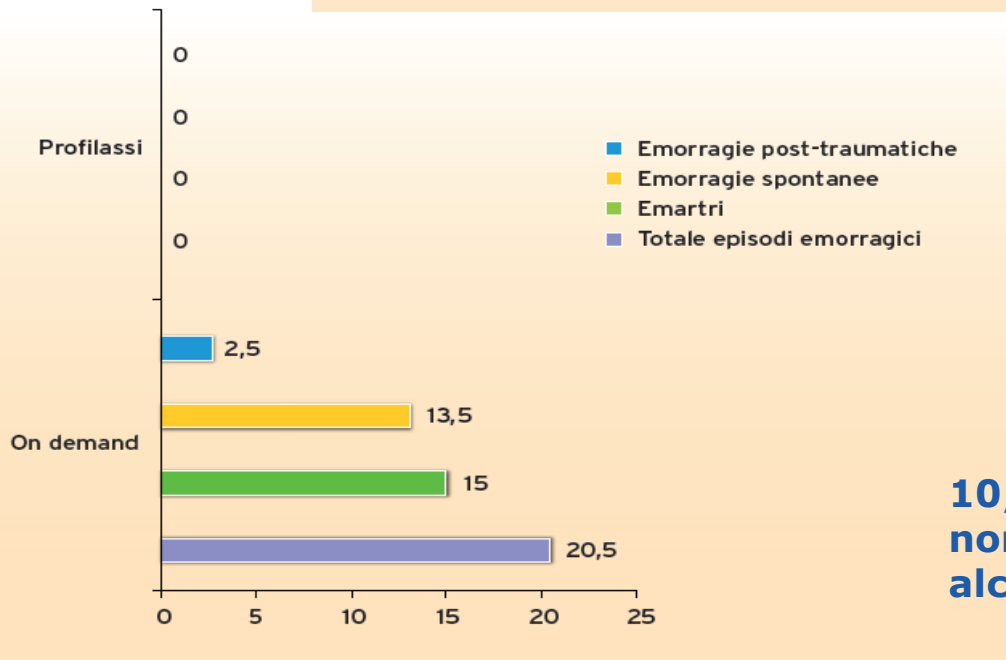
Migliore QoL

IN FOCUS

Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study

P. COLLINS,* A. FARADJI,† M. MORFINI,‡ M. M. ENRIQUEZ§ and L. SCHWARTZ¶

*University Hospital of Wales, Cardiff, UK; †Hautepierre Hospital, Straßbourg, France; ‡University Hospital, Firenze, Italy; §Bayer HealthCare AG, Wuppertal, Germany; and ¶Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Montville, NJ, USA



Numero episodi emorragici (mediana) nel corso del trattamento on demand e di profilassi

10/19 pazienti non manifestavano alcun emartro

Table 4 Joint function assessed by mean \pm SD Gilbert score

Category (point range)	Month 6 (n = 19)*	Month 13 (n = 19)	Mean difference [†]	P Value [‡]
Total Gilbert score (0–100)	25.3 \pm 11.7	19.8 \pm 11.7	-5.5	< 0.001
Gilbert score excluding the pain and bleeding subscales (0–64)	17.2 \pm 9.3	15.9 \pm 10.0	-1.3	0.07
Pain (0–18)	3.4 \pm 3.3	3.3 \pm 3.0	-0.1	0.90
Swelling (0–12)	2.2 \pm 2.3	1.9 \pm 2.4	-0.3	0.19
Muscle atrophy (0–6)	2.3 \pm 2.0	2.1 \pm 2.1	-0.3	0.29
Axial deformity (0–8)	0.6 \pm 1.0	0.6 \pm 1.0	0.0	> 0.99
Crepitus on motion (0–6)	2.7 \pm 1.7	2.6 \pm 1.9	-0.2	0.48
Range of motion (0–12)	5.7 \pm 3.2	5.3 \pm 3.4	-0.4	0.22
Flexion contracture (0–12)	3.1 \pm 2.9	2.7 \pm 2.5	-0.3	0.33
Instability (0–8)	0.6 \pm 1.1	0.7 \pm 1.2	0.2	0.08
Bleeding (0–18)	4.7 \pm 3.0	0.6 \pm 0.9	-4.2	< 0.001

*Data missing for one patient at month 6. [†]Difference between month 6 and month 13 scores.

ORIGINAL ARTICLE

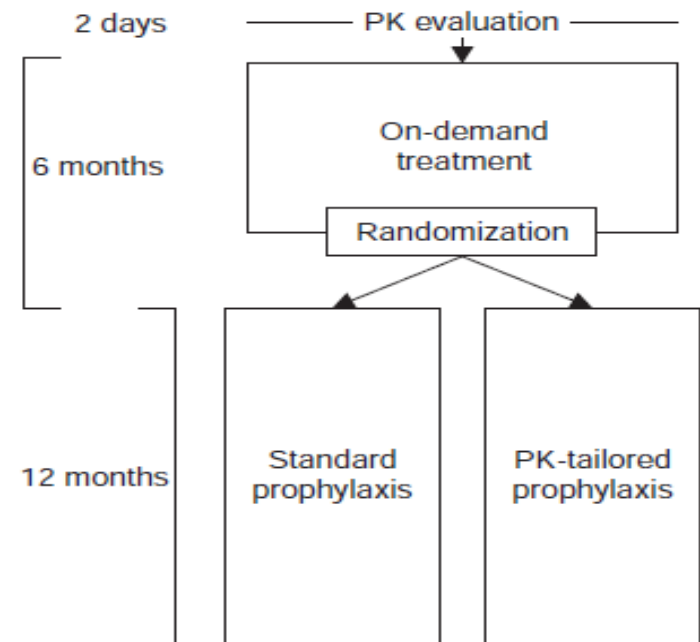
A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management

L. A. VALENTINO,* V. MAMONOV,† A. HELLMANN,‡ D. V. QUON,§ A. CHYBICKA,¶ P. SCHROTH,** L. PATRONE** and W.-Y. WONG** FOR THE PROPHYLAXIS STUDY GROUP

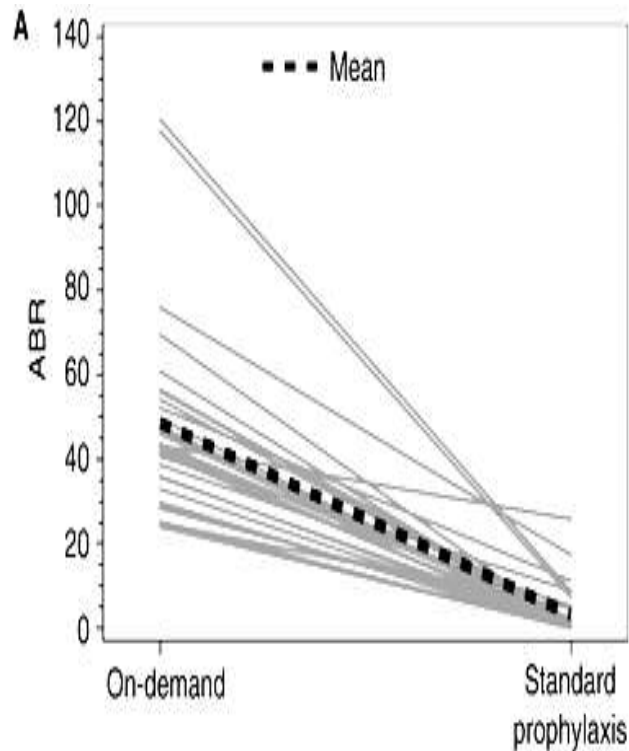
Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2012; 10: 359-67.

73 pazienti

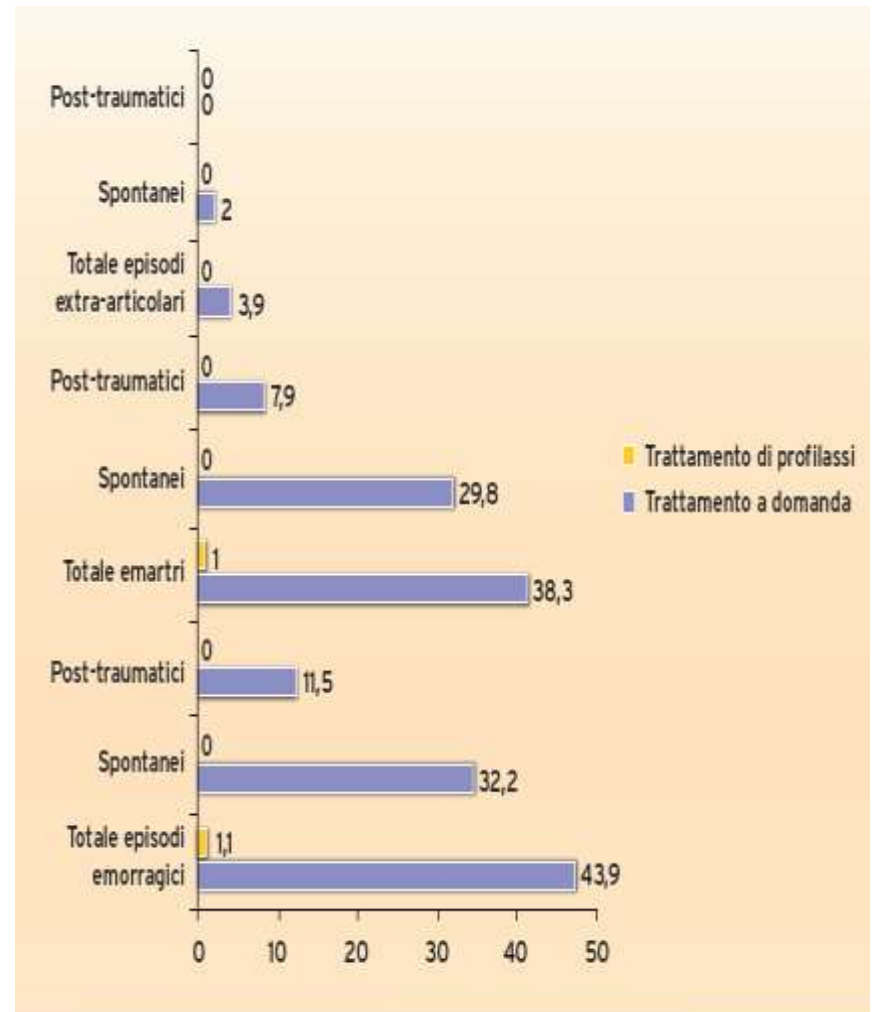
9 di età ≥ 7 e ≤ 16 anni
64 di età ≥ 16 anni



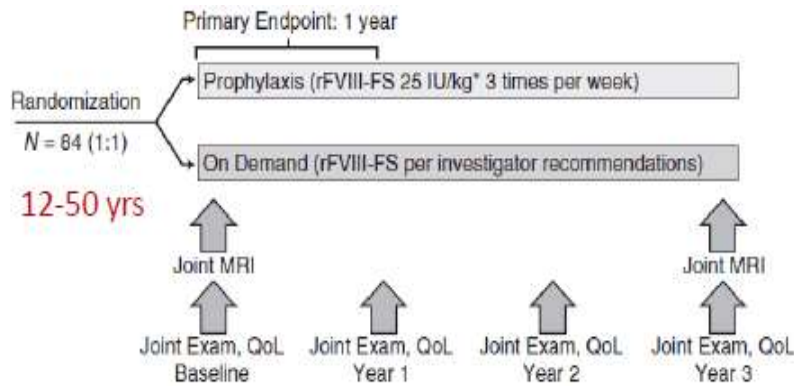
Differenza significativa tra trattamento on demand ed entrambi i regimi di profilassi ($P < 0.0001$)



ABR (IQR):
 on demand: 43.9 (21.9)
 Profilassi standard: 1 (3.5)
 PK-tailored: 2 (6.9)



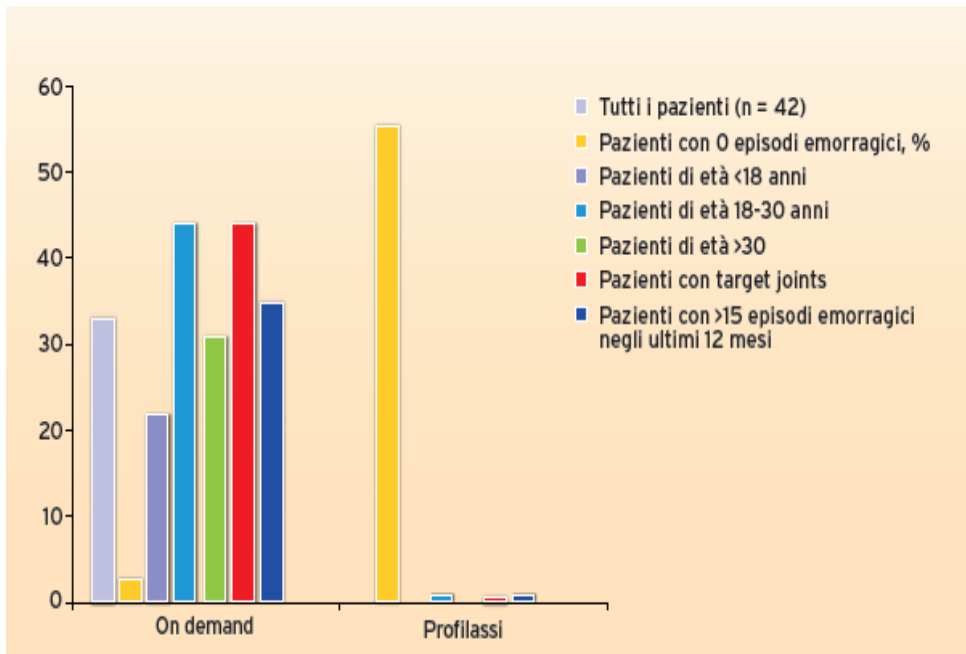
SPINART: primo studio randomizzato in adolescenti/adulti: risultati ad 1 anno



**ABR
mediana (range)**

Profilassi: 0
(0-9)

On demand: 27.9
(16.5-45.7)

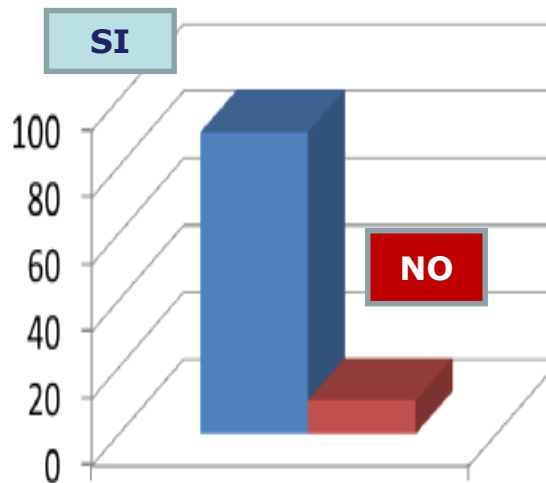


L'opinione dei clinici italiani

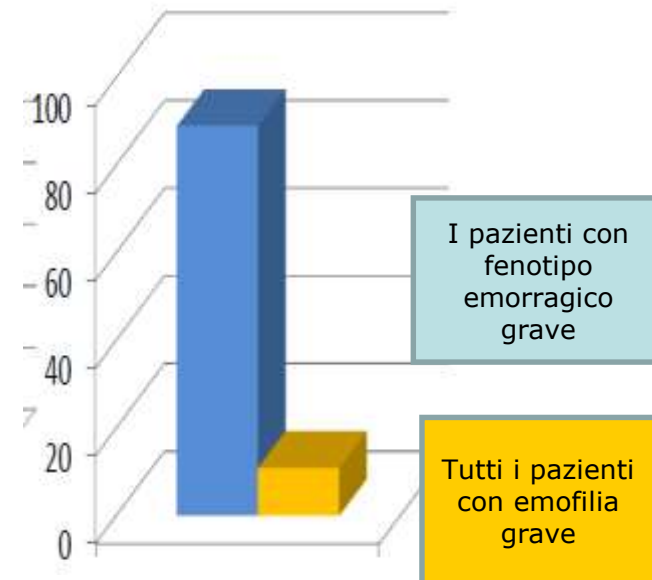
Haemophilia 2014; 20: e128-35



Uso della profilassi negli adulti



Quali pazienti ?



Evidenze crescenti dimostrano i benefici derivanti da regimi di profilassi secondaria e terziaria, intrapresi in adolescenti ed adulti con l'obiettivo di ridurre la frequenza emorragica, rallentare la progressione dell'artropatia emofilica, prevenire la comparsa di articolazioni bersaglio e migliorare la qualità di vita.

Per i pazienti di età maggiore di 18 anni che mostrino un'elevata frequenza emorragica, segni di rapida progressione dell'artropatia cronica, comparsa di nuove articolazioni bersaglio, limitazioni nell'esercizio delle normali attività della vita di relazione, l'AICE suggerisce l'introduzione di regimi di profilassi terziaria, individualizzati, a breve o lungo termine, in relazione alle necessità cliniche e di inserimento sociale, compresa la possibilità di condurre una normale attività lavorativa.



ORIGINAL ARTICLE

Preventing bleeds by treatment: new era for haemophilia changing the paradigm

H. MARIJKE VAN DEN BERG

Julius Centre for Health Sciences and Primary Care, UMC Utrecht, Utrecht, The Netherlands

Introduction: Coagulation products have allowed patients with severe haemophilia to lead a normal life. This is, however, only true for patients who received an early diagnosis and could start with primary prophylaxis. The absence of a positive family history for haemophilia, in the majority of children with severe haemophilia, postpones the age that treatment can be started. This makes general awareness of the clinical presentation important and a proper diagnosis a prerequisite for progress. The long delay between joint bleeding and overt arthropathy has been an important factor in the delay of implementation of primary prophylaxis. After the development of guidelines on ‘how to treat’, implementation of the advised practice is needed. Data collection of current treatment regimens in haemophilia centres will support the further optimization of the care for persons with haemophilia and further optimize treatment guidelines. Episodic (‘on demand’) therapy as a treatment strategy for severe haemophilia needs reconsideration. **Conclusion:** In an era where clotting factor concentrates are abundant and gene therapy a reality, all patients with severe haemophilia should be offered a strategy of bleeding prevention.

Keywords: episodic treatment, on demand treatment, prophylaxis, severe haemophilia

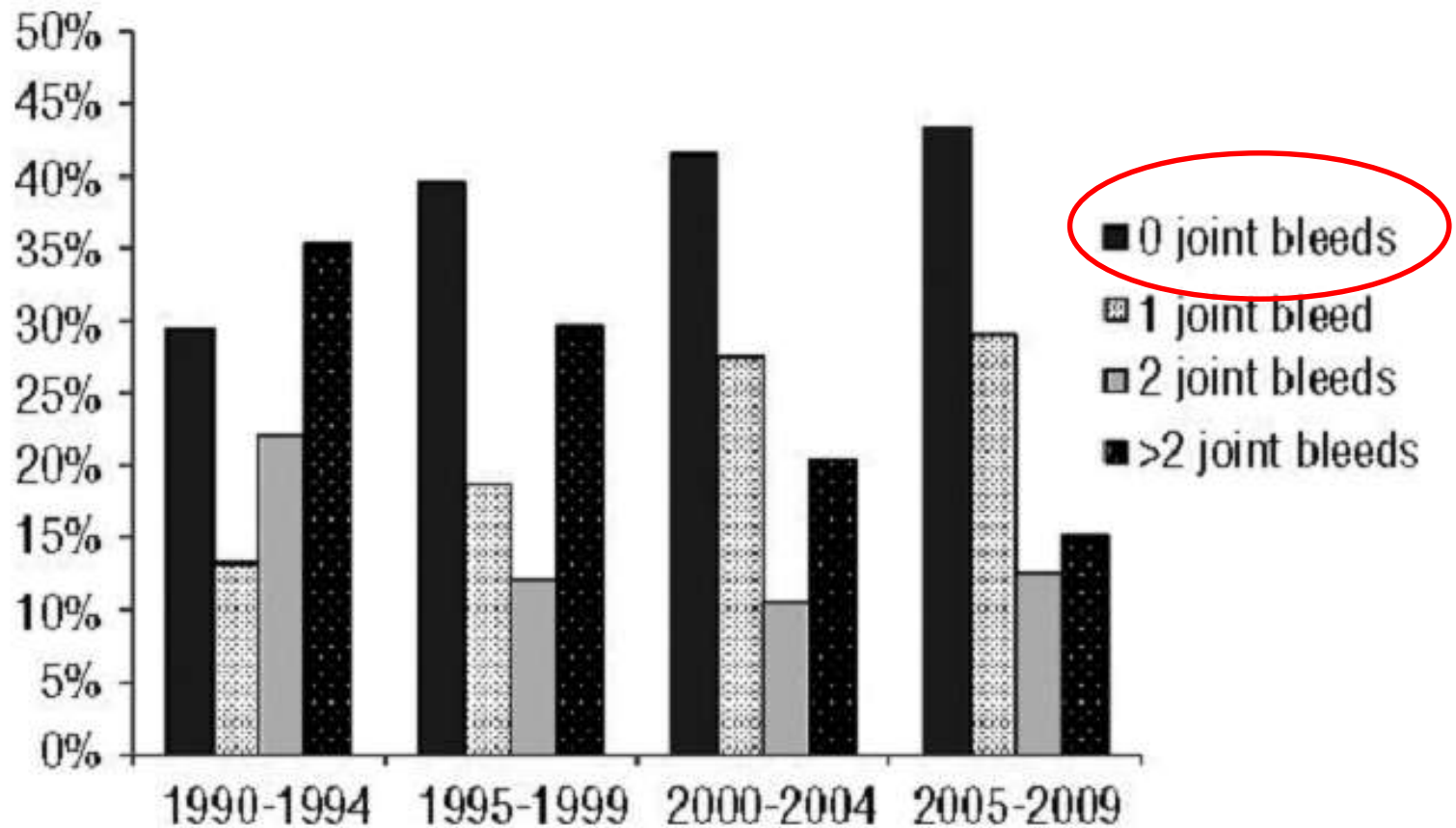


Fig. 3. Number of joint bleeds before the start of prophylaxis in severe haemophilia [22]. Reproduced with permission.

Profilassi terziaria: verso un approccio personalizzato

Recommendations

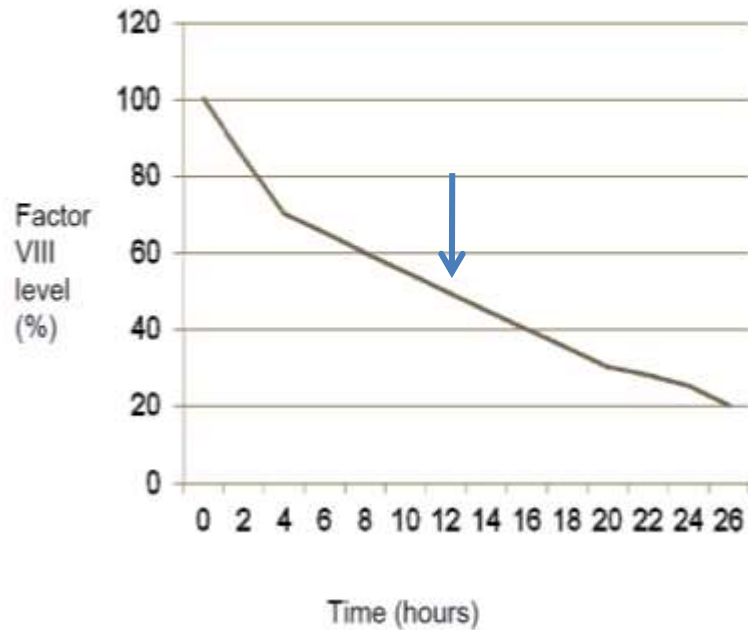
- 1 Adolescent and adult patients with severe haemophilia should be encouraged to continue regular prophylaxis at least until they have reached physical maturity. (Recommendation grade 2 B).
- 2 In some individuals who have demonstrated a much milder phenotype, adapting formal prophylaxis to a more targeted policy may be considered but in such cases, there must be an agreed plan for monitoring and reintroduction of prophylaxis if necessary. (Recommendation grade 2 C).
- 3 If significant haemarthroses occur after discontinuing prophylaxis, prophylaxis should be reinstated to prevent joint damage and to maintain quality of life. Prophylaxis should, in particular, be restarted if bleeding interferes with education or employment. (Recommendation grade 2 C).
- 4 The dose and frequency of infusions should be adjusted, based on bleeding phenotype and ideally individual pharmacokinetics. The minimum amount of concentrate should be used to prevent haemarthroses irrespective of trough levels. (Recommendation grade 2 C).
- 5 Pharmacokinetic studies may help dose adjustment and improve cost effectiveness. At a minimum, trough levels should be monitored but more information can be obtained from half-life studies over a period of 48–72 h. (Recommendation grade 2 C).
- 6 Patients on long term prophylaxis should have their regimens critically reviewed at least every 6 months. If no break through bleeds have occurred a trial of dose reduction is appropriate, especially if the trough level >1 iu/dl. (Recommendation grade 2 D).
- 7 Short or long term secondary prophylaxis should be considered in patients with advanced arthropathy if recurrent bleeding episodes significantly interfere with work or mobility. (Recommendation grade 2 C).
- 8 Long term secondary prophylaxis is indicated following intracranial haemorrhage if no underlying cause can be corrected (Recommendation grade 2 C- consensus opinion).

[Haemophilia](#). 2011 Jan;17(1):2-10. doi: 10.1111/j.1365-2516.2010.02370.x. Epub 2010 Aug 22.

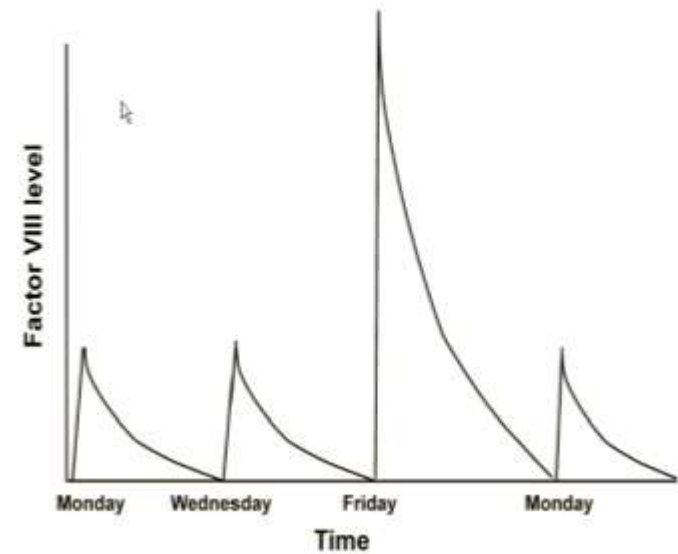
Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia.

[Collins PW](#)¹, [Fischer K](#), [Morfini M](#), [Blanchette VS](#), [Björkman S](#); [International Prophylaxis Study Group](#)
[Pharmacokinetics Expert Working Group](#).

An example of decline in factor VIII level over time:



Typical troughs and peaks seen with prophylaxis:



Collins PW et al. Haemophilia 17: 2-10 (2011)

Risk of break through bleeds on prophylaxis:

Collins PW et al. *Thromb. & Haemost.* 7: 413-420 (2009)

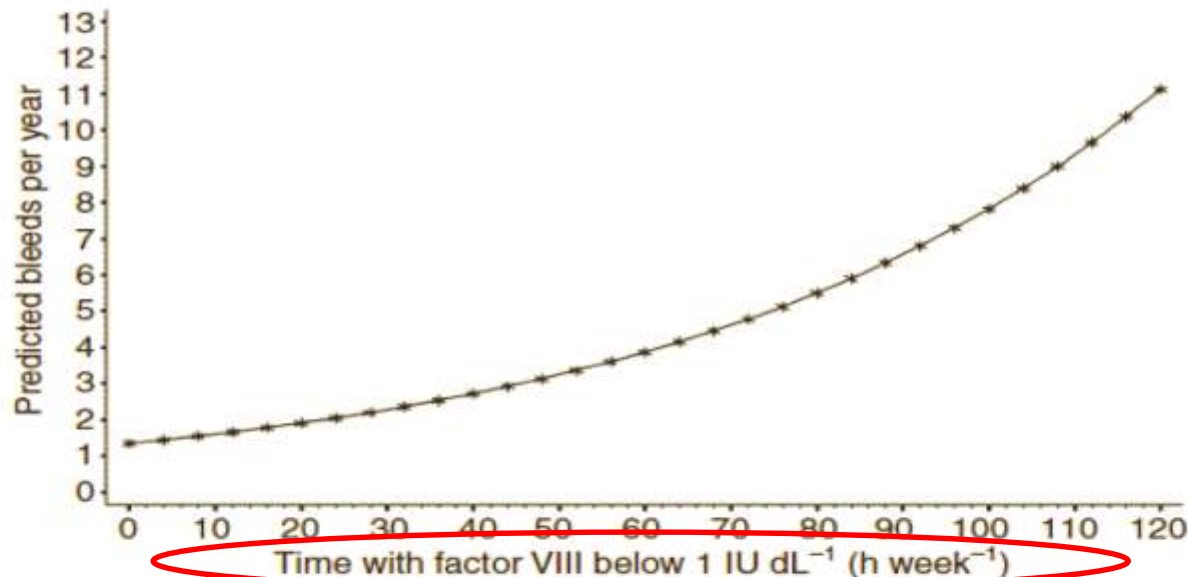


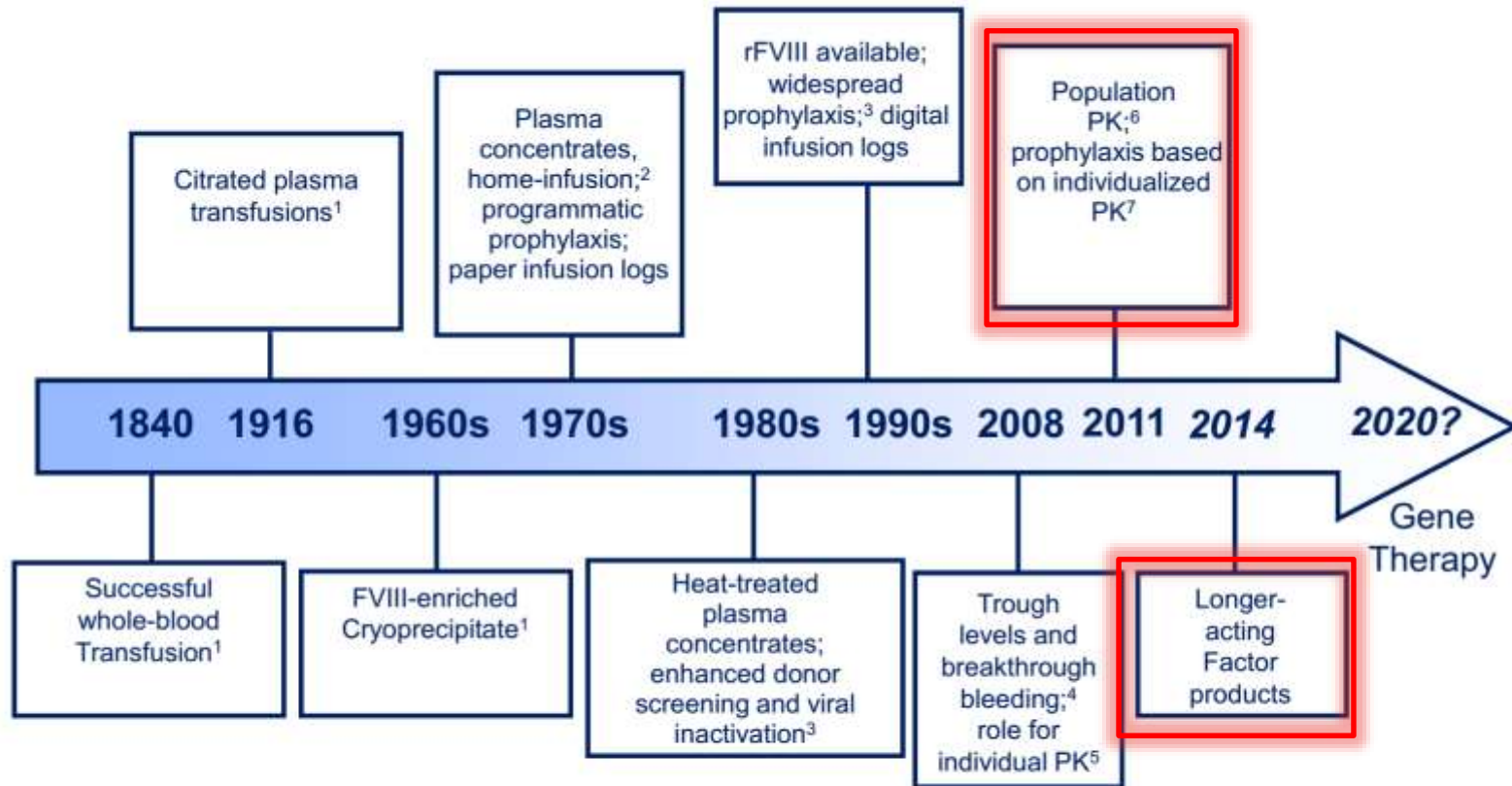
Fig. 3. Predicted bleed count per year dependent on time spent with factor VIII (FVIII) less than 1 IU dL⁻¹ for patients aged 10–65 years. The predicted hemarthroses per year (represented with the asterisk, ‘*’) dependent on time per week spent with a FVIII less than 1 IU dL⁻¹ are shown for the patients aged 10–65 years.

What is our goal?

Skinner M. Haemophilia 18 (Suppl. 4): 1-12 (2012)

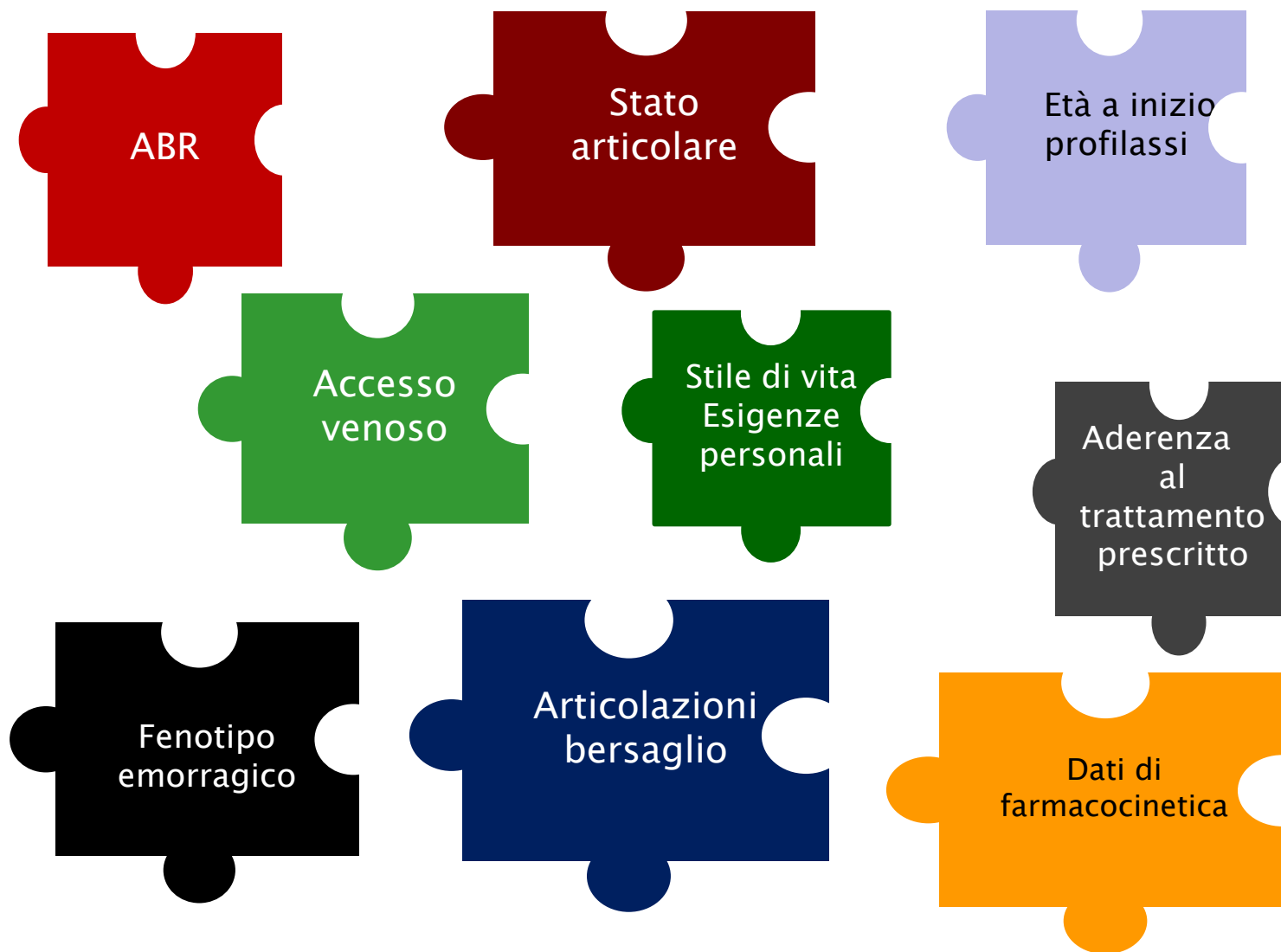
- FVIII level of 1% “wholly insufficient”
- Trough level of 15% “ideal” but “unattainable in short term due to cost”
- “Improving patient quality of life should drive treatment decisions, not economics”
- “Moving forward incrementally to higher baseline levels of 3 or 5% would be a step in the right direction”

Evolution of Hemophilia Care



1. ABB. Available at: <http://www.aabb.org/resources/bct/Pages/highlights.aspx>; 2. National Hemophilia Foundation. Available at: <http://www.hemophilia.org/NHFWeb/MainPgs/MainNHF.aspx?menuid=178&contentid=6>. 3. Hemophilia-information.com. Available at: <http://www.hemophilia-information.com/history-of-hemophilia.html>; accessed May 17, 2013. 4. Collins et al. *J Thromb Haemost.* 2009;7(3):413-420. 5. Collins et al. *J Thromb Haemost.* 2010;8(2):269-275. 6. Bjorkman et al. *Blood.* 2012;119(2):612-618. 7. Valentino et al. *J Thromb Haemost.* 2012;10(3):359-367.

Trattamento individualizzato sulla base delle caratteristiche del singolo paziente



Trattamento individualizzato sulla base delle caratteristiche del singolo paziente



Problematiche correlate al trattamento dell'emofilia

- Costo e disponibilità dei concentrati
- **Accesso venoso: somministrazione ev**
- **Frequenza di infusione: emivita FVIII ~12 h, FIX ~24 h**
- **Inibitori (~ 30%)**
- Difficoltà in regimi ad alta frequenza di somministrazione:
 - Profilassi
 - ITI
 - Chirurgia



Potenziali benefici dei prodotti a lunga emivita

- Protezione prolungata dalle emorragie
- Minori episodi emorragici
- Ridotta frequenza di infusione / Trough più elevato
- Possono evitare la necessità di un accesso venoso centrale nei bambini
- Ridotto consumo totale di concentrati

Nuovi prodotti

- **Lo sviluppo di questi nuovi prodotti è basato interamente sulla *tecnologia ricombinante***
- I Prodotti includono:
 - **Prodotti long acting**
 - Fattore VIII long-acting
 - Fattore IX long-acting
 - Fattore VII attivato long-acting e analoghi più potenti
 - **Porcine (pig) rFVIII**
 - **Alterazioni della cascata coagulativa in modo da compensare l'attività coagulante carente nell'emofilia**
 - Anti-TFPI [**Concizumab**, ev, sc Blockade of an inhibitor of clotting, tissue factor pathway inhibitor (TFPI)]
 - ALN-AT3 [è un farmaco somministrato per via sottocutanea, che sfrutta la tecnica RNAi (RNA interference) per bloccare un importante anticoagulante endogeno denominato antitrombina (AT)] (Fitusiran)
 - FVIII mimetici (**ACE910 emicizumab S.C.**)

*The future is here:
long-acting products*

Concentrati FVIII long acting

Prodotti	Tecnologia	Linea cellulare	T ½ R	T 1/2 vs FVIII
ELOCTATE (Biogen Idec)	Fc fusion protein (BDD FVIII)	HEK	19	1,6 x
N8-GP (NovoNordisk)	Glicopegilazione singola sito specifica (40KDa PEG) di FVIII BD troncato (21 aa)	CHO	19	1,6 x
Bay 94-9027 (Bayer)	Pegilazione sito specifica (60 Kda PEG) di FVIII BDD	BHK	19	1,5 x
Bax-855 (Baxter)	Pegilazione controllata (2 x 20 Kda branched chain PEG) di FVIII full-length	CHO	NA	1,5 x

Concentrati FIX long acting

Prodotti	Tecnologia	Linea cellulare	T $\frac{1}{2}$ R	T $\frac{1}{2}$ vs FIX
Alprolix (Biogen Idec)	Fc-Fusion protein	HEK	57-83	3-5 x
N9-GP (NovoNordisk)	Glicopegilazione sito-specifica con molecola 40KDa PEG	CHO	96-110	> 5 x
rIX-FP (CSL-Behring)	Albumin Fusion Protein	CHO	89-96	> 5 x

Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial

P. CHOWDARY,* S. LETHAGEN,†‡ U. FRIEDRICH,† B. BRAND,§ C. HAY,¶ F. ABDUL KARIM,** R. KLAMROTH,†† P. KNOEHL,‡‡ M. LAFFAN,§§ J. MAHLANGU,¶¶ W. MIESBACH,*** J. DALSGAARD NIELSEN,††† M. MARTÍN-SALCES‡‡‡ AND P. ANGCHAISUKSIRI§§§

*Katharine Dormandy Haemophilia Centre and Thrombosis Unit, Royal Free Hospital, London, UK; †Novo Nordisk A/S, Søborg, Denmark; ‡Copenhagen University, Copenhagen, Denmark; §Division of Hematology, University Hospital, Zurich, Switzerland; ¶University Department of Haematology, Manchester Royal Infirmary, Manchester, UK; **Haemophilia Centre, National Blood Centre, Kuala Lumpur, Malaysia; ††Department of Internal Medicine—Angiology, Haemostasis and Coagulation disorders, Vivantes Hospital im Friedrichshain, Berlin, Germany; ‡‡Division of Haematology and Haemostasis, Department of Medicine 1, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; §§Imperial College London, Hammersmith Hospital, London, UK; ¶¶Department of Molecular Medicine and Haematology, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand and NHLS, Johannesburg, South Africa; ***Zentrum für Innere Medizin, Med. Klinik III, Hämophilie-Zentrum, Frankfurt/M, Germany; †††Thrombosis and Haemostasis Unit, Department of Haematology, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; ‡‡‡Haematology Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain; and §§§Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Ramathubodi Hospital, Bangkok, Thailand

To cite this article: Chowdary P, Lethagen S, Friedrich U, Brand B, Hay C, Abdul Karim A, Klamroth R, Knoehl P, Laffan M, Mahlangu J, Miesbach W, Dalsgaard Nielsen J, Martin-Salces M, Angchaisuksiri P. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *J Thromb Haemost* 2015; **13**: 743–54.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Factor VIII–Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A

Midori Shima, M.D., Ph.D., Hideji Hanabusa, M.D., Ph.D., Masashi Taki, M.D., Ph.D., Tadashi Matsushita, M.D., Ph.D., Tetsuji Sato, M.D., Katsuyuki Fukutake, M.D., Ph.D., Naoki Fukazawa, B.Sc., Koichiro Yoneyama, M.Sc., Hiroki Yoshida, M.Sc., and Keiji Nogami, M.D., Ph.D.

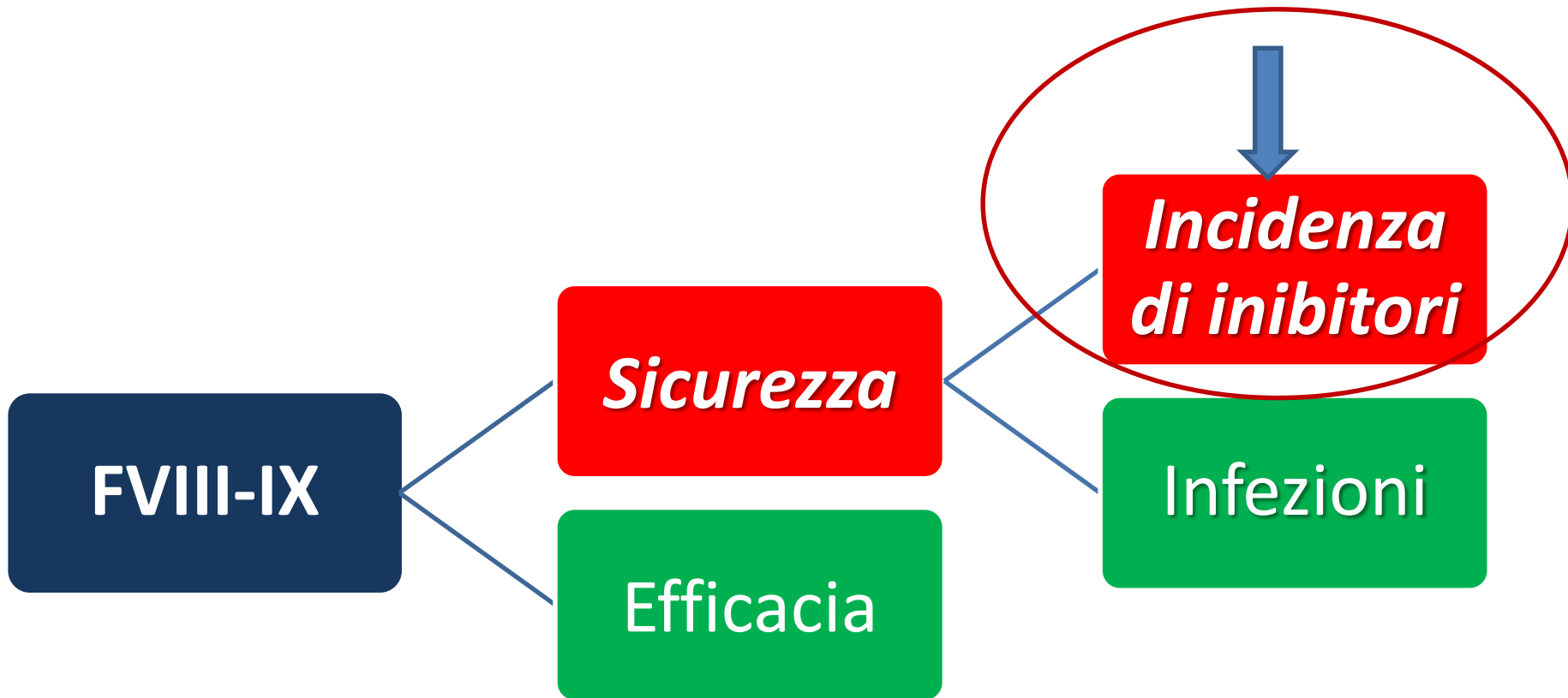
ABSTRACT

BACKGROUND

Cashihara
J (H.H.),
and Chugai
(J), Tokyo,
of Medi-
university,
Occupat-
h, Kitaky-

In patients with severe hemophilia A, standard treatment is regular prophylactic and episodic intravenous infusions of factor VIII. However, these treatments are burdensome, especially for children, and may lead to the formation of anti-factor VIII alloantibodies (factor VIII inhibitors). Emicizumab (ACE910), a humanized bispecific antibody mimicking the cofactor function of factor VIII, was developed to abate these problems.

CONCENTRATI



Incidenza degli Inibitori

% di pazienti con Emofilia A e B, esposti al concentrato di FVIII-IX che sviluppano inibitori

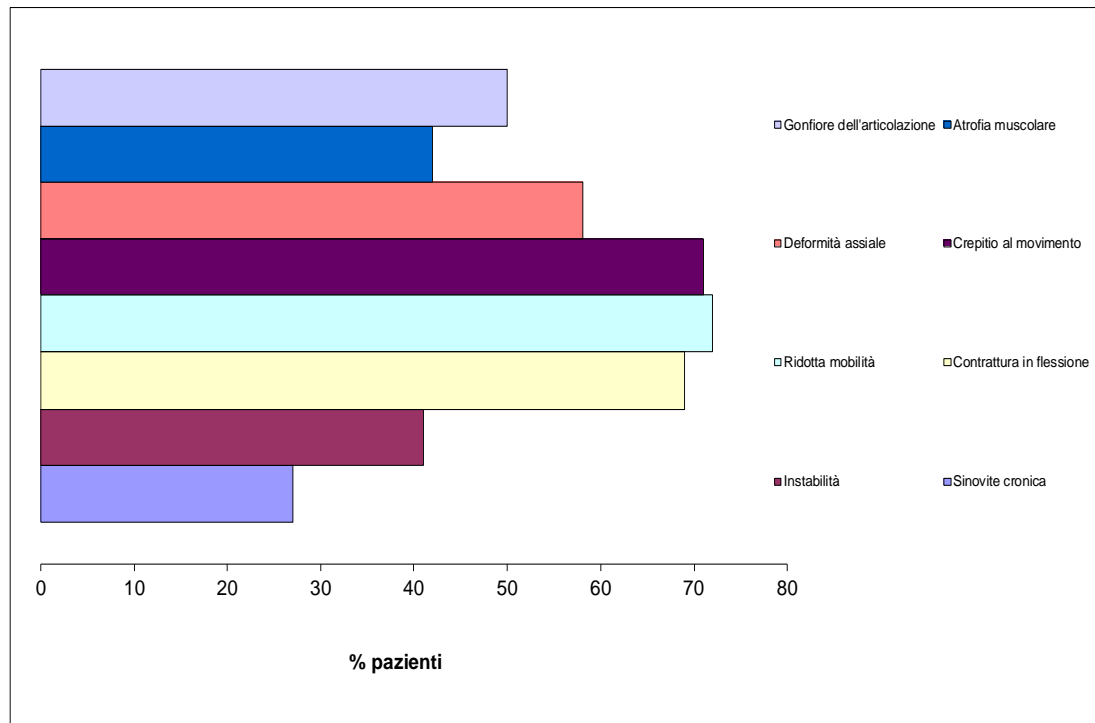
- Grave 20-30 %
- Lieve/moderata 5-12 %
- Emofilia B 5 %

Gli inibitori nell'Emofilia

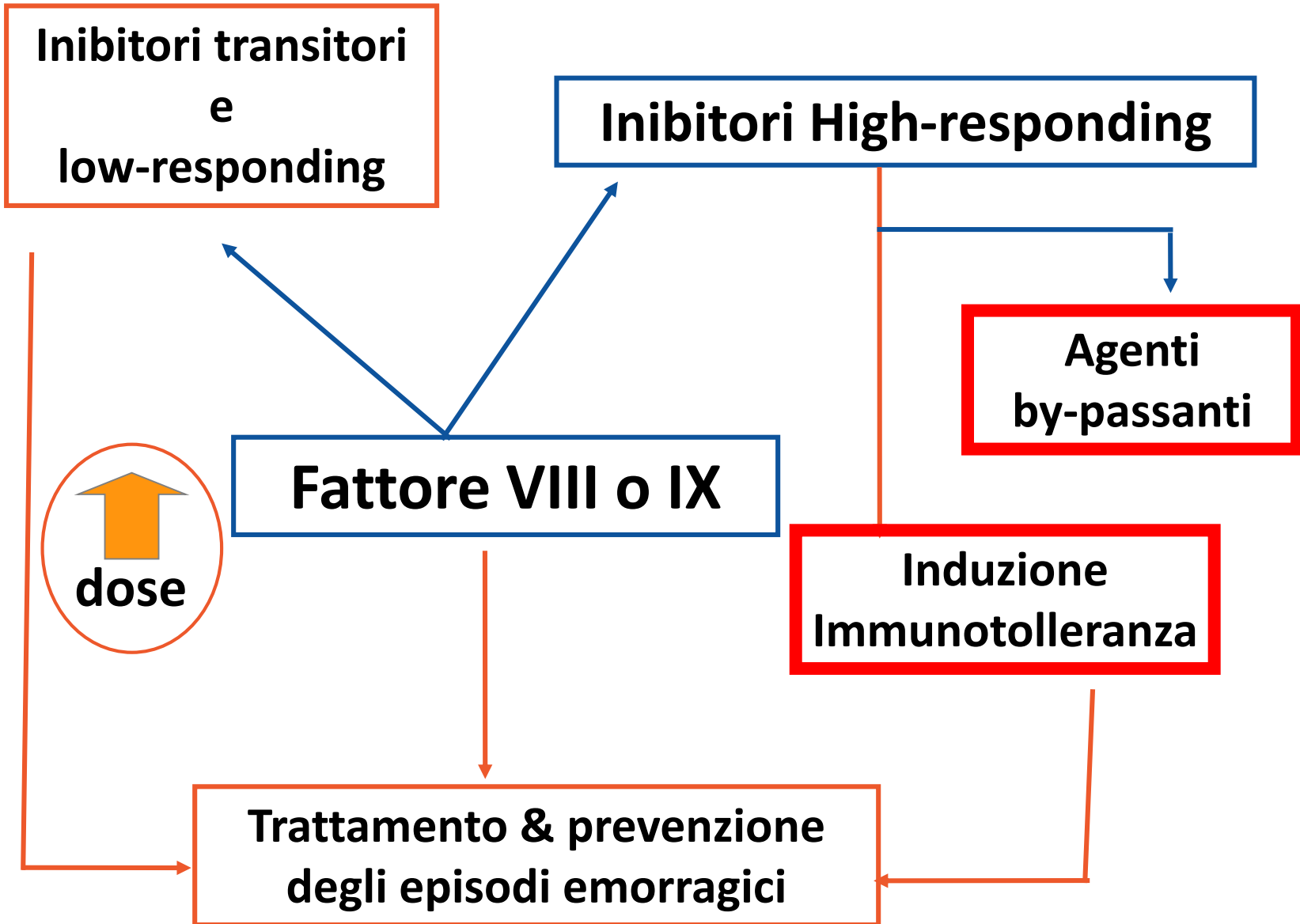
Impediscono la normale terapia sostitutiva e l'attuazione di regimi di profilassi con FVIII o FIX.

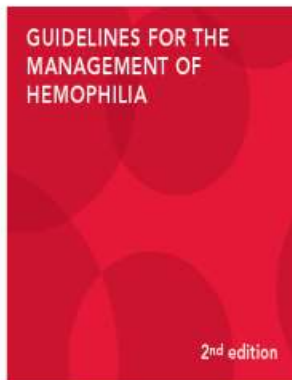
Il trattamento degli episodi emorragici richiede l'uso di agenti bypassanti (FEIBA, rFVIIa) la cui efficacia è minore, rispetto al FVIII o al FIX.

E' aumentato il rischio di emorragie gravi e disabilità.



Il 60-70% dei pazienti presenta problemi di mobilità e dolore cronico





SPECIAL ARTICLE

European Association for Haemophilia and associated disorders

Haemophilia 2008; 14: 361-74

European principles of haemophilia care

Principle 9

B. T. COLVIN,^{*} J. ASTERMARK,[†] K. FISCHER,[‡] A. GRINGERI,[§] R. LASSILA,[¶]
W. SCHRAMM,^{**} A. THOMAS^{††} and J. INGERSLEV^{‡‡} FOR THE INTER DISCIPLINARY
WORKING GROUP

UKHDO



bjh guideline

Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition)

Peter W. Collins,¹ Elizabeth Chalmers,² Daniel P. Hart,³ Ri Liesner,⁴ Savita Rangarajan,⁵ Kate Talks,⁶ Mike Williams⁷ and Charles R. Hay⁸

¹School of Medicine, Cardiff University, University Hospital of Wales, Wales, ²Royal Hospital for Sick Children, Glasgow, ³The London School of Medicine and Dentistry, Royal London Hospital, Barts, Queen Mary University, London, ⁴Great Ormond Street NHS Trust, London, ⁵Hampshire Hospital NHS Foundation Trust, Basingstoke & North Hampshire Hospital, Basingstoke, ⁶Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, ⁷Birmingham Children's Hospital NHS Foundation Trust, Birmingham and ⁸Central Manchester University Hospitals, Manchester, UK

Br J Haematol 2013;160: 153-70

Haemophilia (2007), 13 (Suppl. 1), 1-22

International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations¹

D. M. DIMICHELE,^{*} W. K. HOOTS,[†] S. W. PIPE,[‡] G. E. RIVARD[§] and E. SANTAGOSTINO[¶]

Strategie terapeutiche

- **Eradicare l'inibitore
(Immunotolleranza)**
- **Trattamento e/o prevenzione delle
complicanze emorragiche**

Trattamento degli episodi emorragici nel paziente con inibitori

Agenti bypassanti: mirano a bypassare il FVIII e il FIX
nel processo emocoagulativo;
possano agire sinergisticamente



**APCC
(FEIBA)**

**rFVIIa
(NovoSeven)**

Sono efficaci nel controllo delle emorragie (70-80% dei casi)

non sempre equivalenti

***la loro efficacia non è paragonabile a quella
della terapia sostitutiva con FVIII/FIX.***

Sono in grado di prevenire gli episodi emorragici?

Emergenze emorragiche negli emofilici con inibitore

**rFVIIa (90 mcg/Kg⁻¹/2-3h
oppure 270 mcg/kg⁻¹ una
volta in bolo e.v.)**

**ACCP (50-85 U.I/Kg⁻¹ ogni 12
ore)**

Current use of by-passing agents in Europe in the management of acute bleeds in patients with haemophilia and inhibitors

J. ASTERMARK,* A. ROCINO,† M. VON DEPKA,‡ H. M. VAN DEN BERG,§ A. GRINGERI,¶
L. G. MANTOVANI,** M. MORADO,†† R. P. GARRIDO,‡‡ M. SCHIAVONI,§§ A. VILLAR†† and
J. WINDYGA,¶¶ ON BEHALF OF THE EHTSB¹

Haemophilia, 2007

Haemophilia (2007), 13 (Suppl. 1), 1–22

International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations¹

D. M. DIMICHELE,* W. K. HOOTS,† S. W. PIPE,‡ G. E. RIVARD§ and E. SANTAGOSTINO¶

Haemophilia, 2007

The application of bypassing-agent prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitors: a meeting report

L. A. VALENTINO,* M. CARCAO,† P. MATHEW,‡ C. A. LEISSINGER,§ E. BERNTORP,¶
V. BLANCHETTE,† C. ESCURIOLA-ETTINGSHAUSEN,** B. EWENSTEIN,†† N. EWING,‡‡
A. GRINGERI,§§ W. K. HOOTS¶¶ and C. NEGRIER***

Haemophilia, 2009

FEIBA prophylaxis in haemophilia patients: a clinical update and treatment recommendations

D. PERRY,* E. BERNTORP,† C. TAIT,‡ G. DOLAN,§ P. A. HOLME,¶ M. LAFFAN,** R. LASSILA,††
A. MUMFORD,‡‡ J. PASI,§§ J. WILDE,¶¶ A. WILL*** and T. T. YEE†††

Haemophilia, 2010

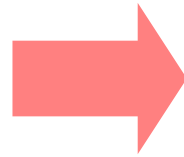
When should prophylaxis therapy in inhibitor patients be considered?

G. YOUNG,* G. AUERSWALD,† V. JIMENEZ-YUSTE,‡ B. A. KONKLE,§ T. LAMBERT,¶
M. MORFINI,** E. SANTAGOSTINO†† and V. BLANCHETTE‡‡

Haemophilia, 2011

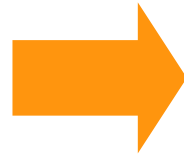
Profilassi nei pazienti con inibitore? Chi, quando, perchè?

Quando?



**Prima di iniziare l'ITI
Durante l'ITI
In caso di fallimento della ITI
In presenza di articolazioni bersaglio
In caso di emorragie gravi
In preparazione e dopo chirurgia
ortopedica**

Chi?



**Tutti i pazienti con ABR elevato, che
presentano articolazioni bersaglio e
configurano una condizione di alto
rischio di comparsa di artropatia
cronica.**

Perchè?



Migliorare la QoL

IMMUNOTOLLERANZA: perché?

- ✓ **Il trattamento degli episodi emorragici con agenti by-passanti (aPCC, rFVIIa) è utile ed efficace**
- ✓ **Ha grandemente contribuito a migliorare la QoL dei pazienti con inibitore e a prolungarne l'aspettativa di vita**
- ✓ **A meno che non utilizzati in regimi di profilassi precoce (?) l'uso di agenti by-passanti non consente di prevenire le manifestazioni cliniche dell'artropatia emofilica severa (disabilità e invalidità permanente)**



Eradicare l'inibitore consente di re-introdurre la terapia sostitutiva con FVIII (dosi standard) e di intraprendere regimi di profilassi.

Immunotolleranza

- Unica strategia terapeutica per eradicare inibitore anti FVIII-IX
- Successo tra 60-90% dei casi in funzione del protocollo utilizzato
- Diversi vantaggi:
 - Assicura somministrazione di FVIII-IX in caso di bleeding e chirurgia
 - Assicura trattamento di PPx per prevenire artropatia emofilica
 - Migliora QoL
 - Riduce I costi



REVIEW ARTICLE

The immune tolerance induction (ITI) dose debate: does the International ITI Study provide a clearer picture?

C. ESCURIOLA ETTINGSHAUSEN and W. KREUZ

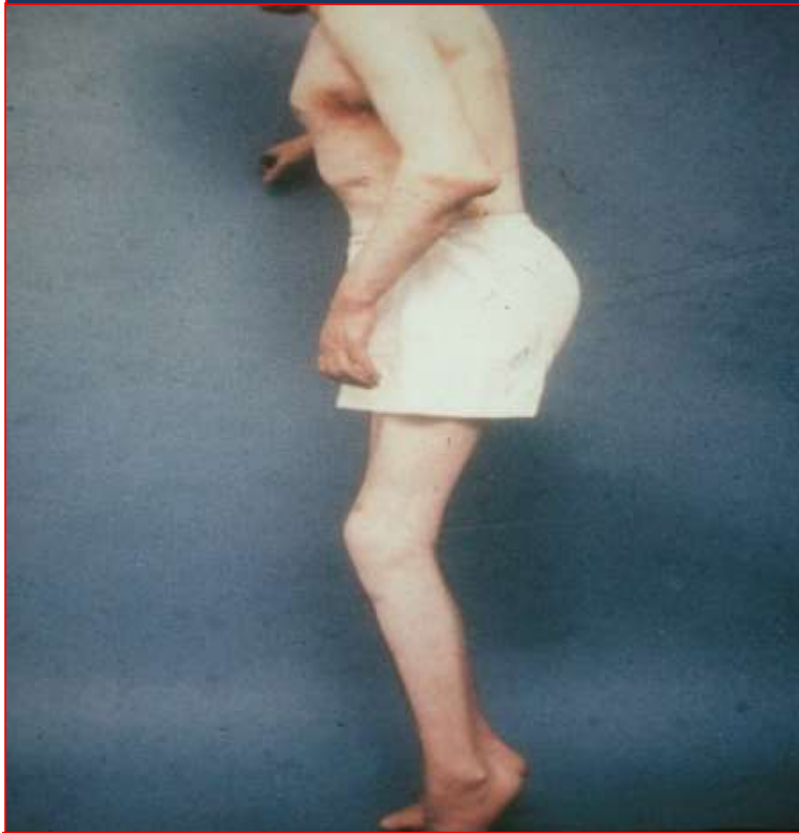
HZRM – Haemophilia Centre Rhein Main, Frankfurt – Mörfelden, Germany

Among the known and proposed predictors for ITI outcome is the therapeutic regimen (Table 1). Optimal protocols for ITI have yet to be established and issues concerning the dose and frequency of administered FVIII as well as FVIII product type are currently the subject of intense debate. For example, are there any

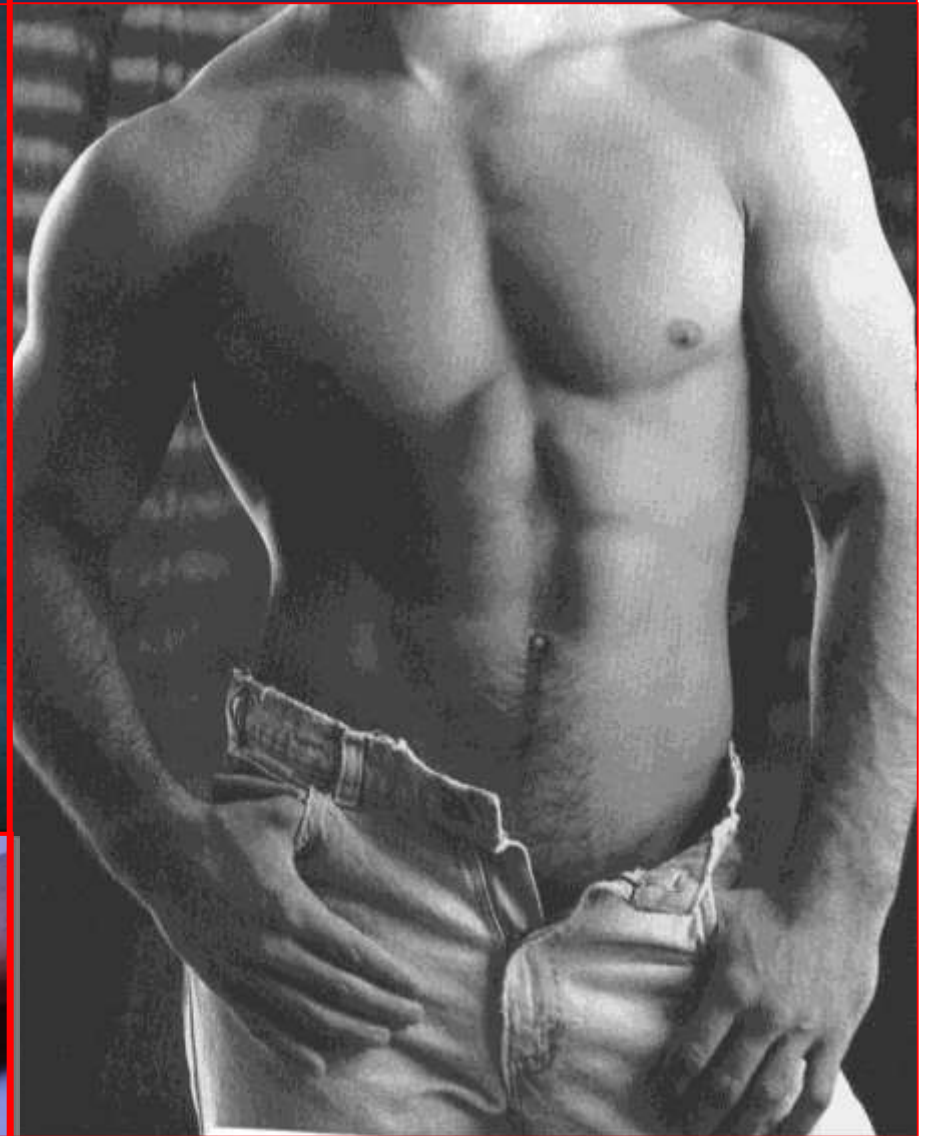
SUCCESS RATE 70%

Study, year [ref.]	Patients*, <i>n</i>	Dose regimen(s)	Type of FVIII concentrate	First ITI, <i>n</i>	Previous ITI failure, <i>n</i>	Patients aged >8 years, <i>n</i>	Other clinical features	Success rate [†] (%)
Orsini <i>et al.</i> [31]	8	Variable	pdFVIII	8	0	1	Pre-ITI inhibitor titre <10 BU mL ⁻¹ in 7/8	88
Barnes <i>et al.</i> [27]	29	Variable	Mostly rFVIII	29	0	4	Pre-ITI inhibitor titre <10 BU mL ⁻¹ in 25/29. Two mild haemophiliacs	79 [‡]
Rocino <i>et al.</i> [12]	26	Variable	rFVIII	26	0	6	Pre-ITI inhibitor titres <10 BU mL ⁻¹ in 22/26	73
Gringeri <i>et al.</i> [32]	17	Variable	pdFVIII	13	4	17	All patients at first ITI with one or more predictors of poor prognosis [§]	53
Greninger <i>et al.</i> [33]	11	100-200 IU kg ⁻¹ day ⁻¹	pdFVIII	7	4	11	6/7 patients at first ITI with one or more predictors of poor prognosis [§]	45
<u>Valentino <i>et al.</i> [34]</u>	10	Variable	rFVIII	10	0	0	Pre-ITI inhibitor titres <10 BU mL ⁻¹ in 7/10	75
<u>Kurth <i>et al.</i> [35]</u>	33	100-200 IU kg ⁻¹ day ⁻¹	pdFVIII	8	25	7	One or more predictors of poor prognosis [§] in 6/8 patients at first ITI	33
Bidlingmaier <i>et al.</i> [36]	14	Mostly high dose	pdFVIII	7	7	3	5/7 patients at first ITI with one or more predictors of poor prognosis [§]	64

20th century and before



21st century and beyond



GRAZIE PER L'ATTENZIONE