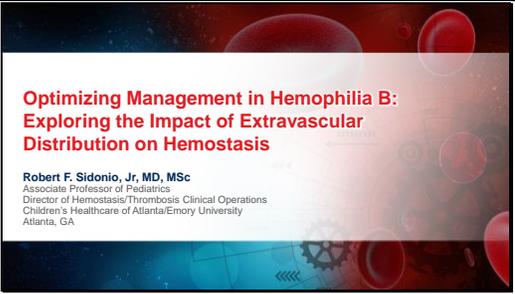
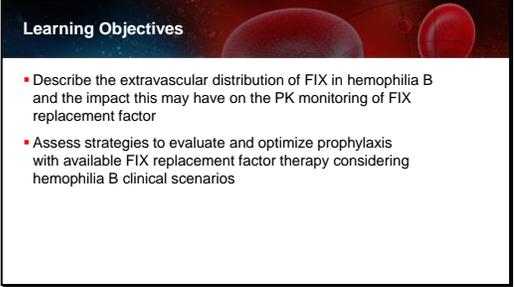
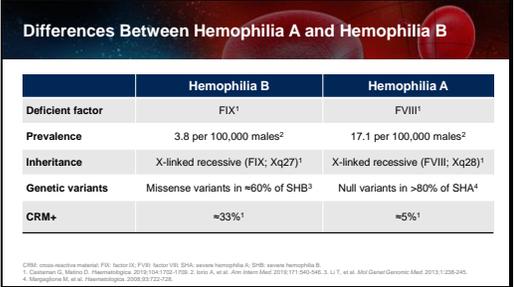


Cambiamento di obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Ottimizzazione della gestione nell'emofilia B: valutazione dell'impatto della distribuzione extravascolare sull'emostasi

<p>1</p>		<p>Ma non eravamo l'unica struttura che aveva notato questa discrepanza. All' University of North Carolina School of Medicine avevano diversi pazienti. Come vedete qui, il paziente 1 — questi sono pazienti senza inibitori e in maggioranza adulti — questo paziente, ha avuto 4 emorragie spontanee, pur avendo un livello di valle del 12%.</p> <p>Il secondo paziente ha subito numerose emorragie, e ha continuato ad avere uno scarso controllo dei sanguinamenti nonostante i livelli di valle fossero al di fuori del range di non emofilia.</p> <p>Infine, il paziente 3 ha subito 8 emorragie articolari spontanee in 3 mesi, nonostante avessimo fatto in modo di raggiungere livelli di valle quasi irragionevolmente alti, cosa che di solito evitiamo poiché per ottenere questo risultato la dose di prodotto deve essere quasi raddoppiata.</p> <p>Nessuno di questi pazienti presentava articolazioni bersaglio ed erano tutti senza inibitori, quindi c'era una discrepanza che non aveva molto senso.</p>																		
<p>2</p>		<p>I pazienti sono migliorati dopo aver aumentato notevolmente la dose, ma, ovviamente, non è quello che si dovrebbe fare per riuscire a ottenere un buon controllo.</p>																		
<p>3</p>	 <table border="1" data-bbox="293 1522 776 1686"> <thead> <tr> <th></th> <th>Hemophilia B</th> <th>Hemophilia A</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Deficient factor</td> <td>FIX¹</td> <td>FVIII²</td> </tr> <tr> <td>Prevalence</td> <td>3.8 per 100,000 males²</td> <td>17.1 per 100,000 males²</td> </tr> <tr> <td>Inheritance</td> <td>X-linked recessive (FIX; Xq27)¹</td> <td>X-linked recessive (FVIII; Xq28)¹</td> </tr> <tr> <td>Genetic variants</td> <td>Missense variants in ~60% of SHB³</td> <td>Null variants in >80% of SHA⁴</td> </tr> <tr> <td>CRM*</td> <td>~33%¹</td> <td>~5%¹</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>CRM: cross-reactivity material; FIX: factor IX; FVIII: factor VIII; SHB: severe hemophilia B; SHA: severe hemophilia A. ¹ Castaman G, Mannu D. Haemostasiologia. 2019;154:1702-1709. 2. Inno A, et al. Ann Intern Med. 2019;171:540-546. 3. Li T, et al. Adv Genet Genomic Med. 2013;1:238-245. 4. Hemphill M, et al. Haemostasiologia. 2008;9:172-176.</small></p>		Hemophilia B	Hemophilia A	Deficient factor	FIX ¹	FVIII ²	Prevalence	3.8 per 100,000 males ²	17.1 per 100,000 males ²	Inheritance	X-linked recessive (FIX; Xq27) ¹	X-linked recessive (FVIII; Xq28) ¹	Genetic variants	Missense variants in ~60% of SHB ³	Null variants in >80% of SHA ⁴	CRM*	~33% ¹	~5% ¹	<p>Così abbiamo condotto questo studio interistituzionale. Qui vedete i centri coinvolti. Il responsabile di questo progetto era il Dr. Malec.</p>
	Hemophilia B	Hemophilia A																		
Deficient factor	FIX ¹	FVIII ²																		
Prevalence	3.8 per 100,000 males ²	17.1 per 100,000 males ²																		
Inheritance	X-linked recessive (FIX; Xq27) ¹	X-linked recessive (FVIII; Xq28) ¹																		
Genetic variants	Missense variants in ~60% of SHB ³	Null variants in >80% of SHA ⁴																		
CRM*	~33% ¹	~5% ¹																		

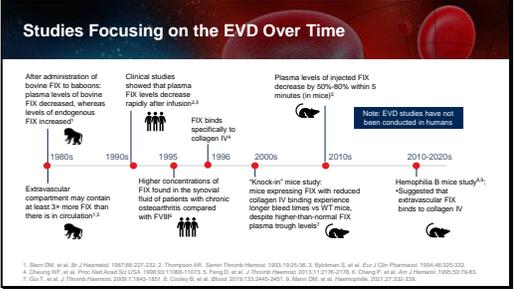
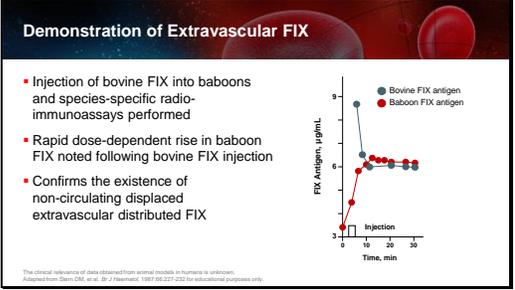
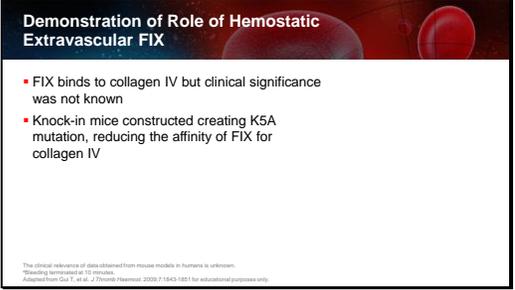
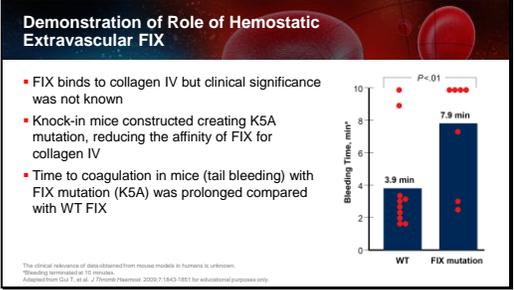
Cambiamento di obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Ottimizzazione della gestione nell'emofilia B: valutazione dell'impatto della distribuzione extravascolare sull'emostasi

<p>4</p>	<h3>Molecular Characteristics of FIX and FVIII</h3> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FIX</th> <th>FVIII</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hemostatic function</td> <td>Enzyme¹</td> <td>Co-factor¹</td> </tr> <tr> <td>Size/structure</td> <td>55 kDa (34 kb; 8 exons)¹</td> <td>280 kDa (180 kb; 26 exons)¹</td> </tr> <tr> <td>Half-life (WT)</td> <td>18-24 hours²</td> <td>~12 hours²</td> </tr> <tr> <td>Concentration in plasma</td> <td>3-5 µg/mL¹</td> <td>0.1-0.25 µg/mL¹</td> </tr> <tr> <td>Volume of distribution (reported means)</td> <td>220,¹ 261¹ mL/kg (FIX)</td> <td>50 mL/kg (FVIII)⁴</td> </tr> <tr> <td>Binding/complex formation</td> <td>Collagen IV (extravascular)⁵</td> <td>VWF (plasma)⁷</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>© 2015 Williams & Wilkins. All rights reserved. FIX, FVIII, and FVIII:CF. 1. Cunniff G, et al. Hematology. 2015;114(12):2152-2158. 2. Cunniff G, Gough J, et al. Hematology. 2015;114(12):2152-2158. 3. Cunniff G, Gough J, et al. Hematology. 2015;114(12):2152-2158. 4. Cunniff G, Gough J, et al. Hematology. 2015;114(12):2152-2158. 5. Cunniff G, Gough J, et al. Hematology. 2015;114(12):2152-2158. 6. Cunniff G, Gough J, et al. Hematology. 2015;114(12):2152-2158. 7. Cunniff G, Gough J, et al. Hematology. 2015;114(12):2152-2158.</small></p>		FIX	FVIII	Hemostatic function	Enzyme ¹	Co-factor ¹	Size/structure	55 kDa (34 kb; 8 exons) ¹	280 kDa (180 kb; 26 exons) ¹	Half-life (WT)	18-24 hours ²	~12 hours ²	Concentration in plasma	3-5 µg/mL ¹	0.1-0.25 µg/mL ¹	Volume of distribution (reported means)	220, ¹ 261 ¹ mL/kg (FIX)	50 mL/kg (FVIII) ⁴	Binding/complex formation	Collagen IV (extravascular) ⁵	VWF (plasma) ⁷	<p>Si è trattato di un semplice sondaggio. Abbiamo posto le seguenti domande ai pazienti che utilizzavano prodotti a emivita prolungata:</p>
	FIX	FVIII																					
Hemostatic function	Enzyme ¹	Co-factor ¹																					
Size/structure	55 kDa (34 kb; 8 exons) ¹	280 kDa (180 kb; 26 exons) ¹																					
Half-life (WT)	18-24 hours ²	~12 hours ²																					
Concentration in plasma	3-5 µg/mL ¹	0.1-0.25 µg/mL ¹																					
Volume of distribution (reported means)	220, ¹ 261 ¹ mL/kg (FIX)	50 mL/kg (FVIII) ⁴																					
Binding/complex formation	Collagen IV (extravascular) ⁵	VWF (plasma) ⁷																					
<p>5</p>	<h3>Factor Effects on Pharmacokinetics</h3> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">PK Parameters Affected</th> <th colspan="2">Unique Variables Influencing PK</th> </tr> <tr> <th>FIX^{1,4}</th> <th>FVIII^{5,6}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Half-life</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> EVD Collagen IV binding </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Blood type VWF association </td> </tr> <tr> <td>Volume of distribution</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> EVD Collagen IV binding </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> VWF association Interaction with clearance receptors </td> </tr> <tr> <td>Clearance</td> <td></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> VWF association </td> </tr> <tr> <td>Recovery</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> EVD Collagen IV binding </td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><small>© 2015 Williams & Wilkins. All rights reserved. EVD, extravascular distribution; PK, pharmacokinetics. 1. Cunniff G, et al. Hematology. 2015;114(12):2152-2158. 2. Cunniff G, et al. Hematology. 2015;114(12):2152-2158. 3. Cunniff G, et al. Hematology. 2015;114(12):2152-2158. 4. Cunniff G, et al. Hematology. 2015;114(12):2152-2158. 5. Cunniff G, et al. Hematology. 2015;114(12):2152-2158. 6. Cunniff G, et al. Hematology. 2015;114(12):2152-2158.</small></p>	PK Parameters Affected	Unique Variables Influencing PK		FIX ^{1,4}	FVIII ^{5,6}	Half-life	<ul style="list-style-type: none"> EVD Collagen IV binding 	<ul style="list-style-type: none"> Blood type VWF association 	Volume of distribution	<ul style="list-style-type: none"> EVD Collagen IV binding 	<ul style="list-style-type: none"> VWF association Interaction with clearance receptors 	Clearance		<ul style="list-style-type: none"> VWF association 	Recovery	<ul style="list-style-type: none"> EVD Collagen IV binding 		<p>Avete subito emorragie minimamente traumatiche? Emorragie spontanee? Emorragie che hanno richiesto la somministrazione di dosi extra?</p>				
PK Parameters Affected	Unique Variables Influencing PK																						
	FIX ^{1,4}	FVIII ^{5,6}																					
Half-life	<ul style="list-style-type: none"> EVD Collagen IV binding 	<ul style="list-style-type: none"> Blood type VWF association 																					
Volume of distribution	<ul style="list-style-type: none"> EVD Collagen IV binding 	<ul style="list-style-type: none"> VWF association Interaction with clearance receptors 																					
Clearance		<ul style="list-style-type: none"> VWF association 																					
Recovery	<ul style="list-style-type: none"> EVD Collagen IV binding 																						
<p>6</p>	<h3>FVIII and FIX Take Different Paths of Distribution¹⁻⁴</h3> <p>Unlike FVIII, FIX rapidly migrates outside of the vasculature¹⁻⁴</p> <p>FVIII-VWF COMPLEX FVIII binds to VWF, largely limiting the distribution of FVIII to within the bloodstream²⁻⁴</p> <p>FIX FIX shows a pronounced distribution to the extravascular space, potentially enabling a longer half-life^{1,2,5,6}</p> <p>These different paths of distribution may have clinical importance^{2-4,7}</p> <p><small>© 2015 Williams & Wilkins. All rights reserved. 1. Guo T, et al. Blood. 2002;100:153-158. 2. Guo T, et al. Blood. 2002;100:153-158. 3. Leung P, et al. J Thromb Haemostasis. 2007;7:1023-1030. 4. Morfini M, et al. J Clin Invest. 2007;117:1625-1635. 5. Bollenius S, et al. Hematology. 2015;114(12):2152-2158. 6. Cunniff G, et al. Hematology. 2015;114(12):2152-2158. 7. Cunniff G, et al. Hematology. 2015;114(12):2152-2158.</small></p>	<p>Avete avuto episodi emorragici scarsamente controllati con frequenza maggiore del previsto?</p>																					
<p>7</p>	<h3>3-Compartment PK Model</h3> <p>Peripheral Compartment 2 (eg, protein binding) ↔ Central Compartment (Plasma) ↔ Peripheral Compartment 3 (eg, extravascular space)</p> <p>Concentrate administration → Central Compartment (Plasma)</p> <p>Elimination ↓ Central Compartment (Plasma)</p> <p><small>© 2015 Williams & Wilkins. All rights reserved. Adapted from Guo T, et al. J Thromb Haemostasis. 2011;11(12):2323-2332.</small></p>	<p>Poi, ovviamente, volevamo capire il motivo del cambio di prodotto.</p>																					
<p>8</p>	<h3>Movement of FIX Within the Body</h3> <ul style="list-style-type: none"> FIX is present in both the intravascular and extravascular compartments¹ In the intravascular compartment, FIX exists as a circulating protein¹ In the extravascular compartment, FIX is bound to collagen IV^{1,2} The endothelial monolayer and basement membrane are enriched with collagen IV binding sites for FIX^{1,3} Specific residues in the FIX GLA domain interact with collagen IV, located in basement membrane^{1,3} <p>Central compartment (plasma) ↔ Peripheral compartment (extracellular fluid)</p> <p>Coll-IV Coll-IV</p> <p>Coll-IV Coll-IV</p> <p><small>© 2015 Williams & Wilkins. All rights reserved. Cunniff G, et al. Blood. 2015;124(24):2551-2557. 1. Nassif M, et al. J Thromb Haemostasis. 2015;15(12):2323-2332. 2. Guo T, et al. Blood. 2002;100:153-158.</small></p>	<p>Quindi, ci siamo concentrati sui prodotti a emivita prolungata. Avevamo 37 pazienti che avevano effettuato lo switch senza problemi di sanguinamento, senza episodi emorragici improvvisi o necessità di ricorrere a dosi extra per trattare le emorragie.</p> <p>E questo è in contrasto con gli esiti dei pazienti trattati con FP: anche se molti erano in buona salute,</p>																					

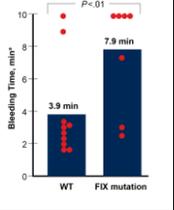
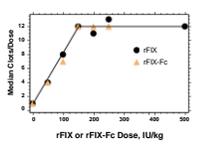
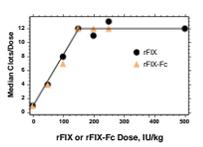
Cambiamento di obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Ottimizzazione della gestione nell'emofilia B: valutazione dell'impatto della distribuzione extravascolare sull'emostasi

		<p>il 62% continuava a presentare emorragie improvvise che richiedevano dosi multiple.</p> <p>E poi ci sono stati anche alcuni pazienti – anche se, ovviamente, è troppo presto per trarre conclusioni –, che hanno sviluppato eventi emorragici con N9-GP. Probabilmente è troppo presto per arrivare a capire la differenza.</p>
9	 <p>Studies Focusing on the EVD Over Time</p> <p>Timeline highlights:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1980s: Extravascular compartment may contain at least 2x more FIX than there is in circulation^{1,5} 1990s: Higher concentrations of FIX found in the synovial fluid of patients with chronic osteoarthritis compared with FVIII² 1995: Clinical studies showed that plasma FIX levels decrease rapidly after infusion^{3,4} 1996: FIX binds specifically to collagen IV⁶ 2000s: Plasma levels of injected FIX decrease by 50%-80% within 5 minutes in mice⁷ 2010s: "Knock-in" mice study mice expressing FIX with reduced collagen IV binding experience longer bleed times vs WT mice, despite higher than normal FIX plasma trough levels⁸ 2010-2020s: Hemophilia B mice study^{9,10} suggested that extravascular FIX binds to collagen IV <p>Note: EVD studies have not been conducted in humans.</p>	<p>Così ovviamente abbiamo pensato che ci dovessero essere altri modificatori.</p>
10	 <p>Demonstration of Extravascular FIX</p> <ul style="list-style-type: none"> Injection of bovine FIX into baboons and species-specific radio-immunoassays performed Rapid dose-dependent rise in baboon FIX noted following bovine FIX injection Confirms the existence of non-circulating displaced extravascular distributed FIX <p>The clinical relevance of data obtained from animal models in humans is unknown. Adapted from Stein DM, et al. <i>Br J Haematol</i>. 1987;69:227-232 for educational purposes only.</p>	<p>Come già accennato, è possibile arrivare ad avere livelli di valle molto alti, anche dell'ordine di 20 e più.</p>
11	 <p>Demonstration of Role of Hemostatic Extravascular FIX</p> <ul style="list-style-type: none"> FIX binds to collagen IV but clinical significance was not known Knock-in mice constructed creating K5A mutation, reducing the affinity of FIX for collagen IV <p>The clinical relevance of data obtained from mouse models in humans is unknown. Bleeding time measured in 10 minutes. Adapted from Gu T, et al. <i>J Thromb Haemostasis</i>. 2010;10:1043-1051 for educational purposes only.</p>	<p>Ma, nonostante questo, gli ABR sono rimasti pressoché invariati.</p>
12	 <p>Demonstration of Role of Hemostatic Extravascular FIX</p> <ul style="list-style-type: none"> FIX binds to collagen IV but clinical significance was not known Knock-in mice constructed creating K5A mutation, reducing the affinity of FIX for collagen IV Time to coagulation in mice (tail bleeding) with FIX mutation (K5A) was prolonged compared with WT FIX <p>Bar chart data: WT = 3.9 min, FIX mutation = 7.9 min (P < .01)</p> <p>The clinical relevance of data obtained from mouse models in humans is unknown. Bleeding time measured in 10 minutes. Adapted from Gu T, et al. <i>J Thromb Haemostasis</i>. 2010;10:1043-1051 for educational purposes only.</p>	<p>Ovviamente si tratta di uno strumento di misurazione imperfetto, che però ci permette di osservare qualcosa in più dell'aumento dei livelli di valle.</p> <p>Sono convinto che se portassimo un paziente con emofilia A a un livello di valle del 27%, nella maggior parte dei casi otterremmo un ABR pari a 0. E penso che si dovrebbe osservare qualcosa di analogo anche nell'emofilia B, ma non è così.</p>

Cambiamento di obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Ottimizzazione della gestione nell'emofilia B: valutazione dell'impatto della distribuzione extravascolare sull'emostasi

<p>13</p>	<p>Demonstration of Role of Hemostatic Extravascular FIX</p> <ul style="list-style-type: none"> FIX binds to collagen IV but clinical significance was not known Knock-in mice constructed creating K5A mutation, reducing the affinity of FIX for collagen IV Time to coagulation in mice (tail bleeding) with FIX mutation (K5A) was prolonged compared with WT FIX Preclinical research suggests a hemostatic role of extravascular FIX  <p>The clinical relevance of data obtained from mouse models in humans is unknown. Bleeding time tested in 10 mice. *P < .01. Data from Gao T, et al. Blood 2010;116:2089-2092 for editorial purposes only.</p>	<p>Vediamo rapidamente qualche trial post-autorizzazione prima di concludere.</p> <p>Il FIX-Fc ricombinante è stato oggetto di alcuni studi post-autorizzazione, i B-LONG, studi di estensione con soggetti di età pari o superiore ai 12 anni. Il KIDS B-LONG era dedicato a bambini di età inferiore ai 12 anni.</p> <p>Come vediamo sono stati arruolati 116 pazienti. Come potete vedere, gran parte dei pazienti ha proseguito la sperimentazione, ma alcuni hanno abbandonato i trial a lungo termine per ovvie ragioni.</p>
<p>14</p>	<p>Demonstration of Role of Hemostatic Extravascular FIX (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> Comparison of different doses of FIX and the hemostatic effect 7 days post injection in mice with hemophilia B 50-500 IU/kg³ of rFIX-Fc and rFIX injected Ability to maintain hemostasis evaluated using saphenous vein model  <p>The clinical relevance of data obtained from mouse models in humans is unknown. *P < .05. Data from Gao T, et al. Blood 2010;116:2089-2092 for editorial purposes only.</p>	<p>Ma c'è un aspetto che ritengo davvero importante. Ovviamente con il trattamento episodico l'ABR è molto più alto.</p> <p>Ma in questo studio, nessun paziente ha sviluppato articolazioni bersaglio, il che è davvero importante secondo me.</p>
<p>15</p>	<p>Demonstration of Role of Hemostatic Extravascular FIX (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> Comparison of different doses of FIX and the hemostatic effect 7 days post injection in mice with hemophilia B 50-500 IU/kg³ of rFIX-Fc and rFIX injected Ability to maintain hemostasis evaluated using saphenous vein model Maximum efficacy achieved at 150 IU/kg  <p>The clinical relevance of data obtained from mouse models in humans is unknown. *P < .05. Data from Gao T, et al. Blood 2010;116:2089-2092 for editorial purposes only.</p>	<p>Poi ci sono stati alcuni pazienti che hanno sviluppato artralgie: per questi potremmo considerare un aggiustamento delle dosi per assicurarci che alcune di quelle artralgie non siano in realtà emorragie episodiche.</p> <p>Sappiamo che c'è un certo tasso di artralgie al basale, ma credo sia un aspetto a cui dobbiamo prestare attenzione.</p>
<p>16</p>	<p>The Importance of Cross-Reactive Material</p> <ul style="list-style-type: none"> CRM is a protein that has lost its function due to a mutation, but is recognizable by its ability to react with antibodies raised against the normal protein^{1,3} Patients with hemophilia who are CRM+ produce variable amounts of defective FVIII or FIX^{2,4} In patients who are CRM-, the presence of a null mutation prevents the synthesis of any detectable FVIII or FIX antigen^{1,4} Null mutations are more common in patients with hemophilia A whereas missense mutations are most common in patients with hemophilia B³ ~5% of patients with hemophilia A are CRM+ and have FVIII levels in the circulation of ~30% of the normal quantity^{2,3} Nearly 1/3 of patients with hemophilia B are CRM+ and have variable FIX levels³ <p><small>1. Coates TJ, et al. Blood 2010;116:2089-2092. 2. Brown K, et al. Blood 1996;87:1058-1063. 3. Castaman G, Mannu D. Haemophilia 2010;15A:1702-1705. 4. Mannu D, et al. Haemophilia 2003;7:327-330.</small></p>	<p>Sono state condotte anche altre sperimentazioni post-autorizzazione: questa del Dr. Valentino è stata condotta con un FIX a emivita standard. Si è trattato di un disegno crossover che prevedeva l'utilizzo di 50 UI/kg due volte a settimana, rispetto a 100 UI/kg una volta alla settimana. I dosaggi sono quindi stati invertiti tra i due bracci e, i risultati sono stati resi pubblici.</p>

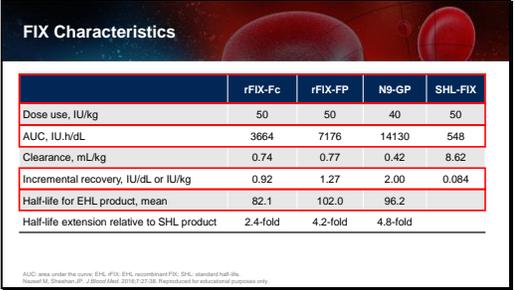
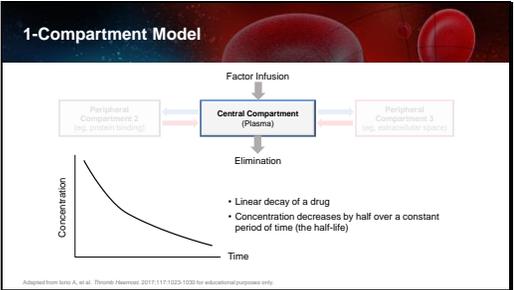
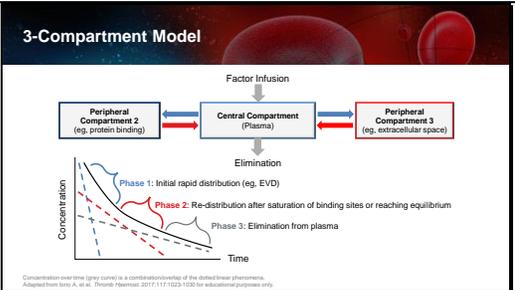
Cambiamento di obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Ottimizzazione della gestione nell'emofilia B: valutazione dell'impatto della distribuzione extravascolare sull'emostasi

<p>17</p>	<p>Interactive Question</p> <p>How does the structure of rFIX-FP differ from rFIX?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Directed glycoPEGylation of rFIX 2. Fc has been fused to rFIX 3. FIX protein structure used for rFIX-FP has been modified 4. Recombinant albumin has been fused to rFIX 	<p>Uno degli aspetti più interessanti è... ovviamente sappiamo che con la terapia on-demand i pazienti vanno incontro a molti sanguinamenti.</p> <p>Ma guardate questi grafici a scatola e baffi: noterete la notevole variabilità dei pazienti che assumono 100 UI/kg una volta alla settimana, rispetto a quelli trattati con 50 UI/kg due volte alla settimana.</p>																								
<p>18</p>	<p>Interactive Question</p> <p>How does the structure of rFIX-FP differ from rFIX?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Directed glycoPEGylation of rFIX 2. Fc has been fused to rFIX 3. FIX protein structure used for rFIX-FP has been modified 4. Recombinant albumin has been fused to rFIX 	<p>Ripeto, secondo le mie ipotesi, probabilmente parte dell'artralgia e della variabilità potrebbe essere giustificata dalla positività al materiale cross-reattivo. Forse i soggetti che hanno ottenuto esiti molto buoni con 100 UI/kg settimanali non avevano mutazioni missenso, e quelli che non hanno risposto altrettanto bene invece sì. Quindi potrebbe esserci qualche interferenza con il FIX difettoso.</p>																								
<p>19</p>	<p>FIX Products Available in the United States</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>rFIX-Fc</th> <th>rFIX-FP</th> <th>N9-GP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FIX protein</td> <td>Non-modified</td> <td>Non-modified</td> <td>Non-modified</td> </tr> <tr> <td>Half-life extension moiety</td> <td>Fc portion of immunoglobulin</td> <td>Recombinant human albumin</td> <td>40 kDa polyethylene glycol moiety</td> </tr> <tr> <td>Linking method</td> <td>Fusion of Fc to rFIX</td> <td>Fusion of recombinant albumin to rFIX</td> <td>Site-directed glycosylation of rFIX</td> </tr> <tr> <td>Cell line</td> <td>HEK cells</td> <td>CHO cells</td> <td>CHO cells</td> </tr> <tr> <td>Mechanism of half-life extension</td> <td>FcRn recycling</td> <td>FcRn recycling</td> <td>Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein</td> </tr> </tbody> </table>		rFIX-Fc	rFIX-FP	N9-GP	FIX protein	Non-modified	Non-modified	Non-modified	Half-life extension moiety	Fc portion of immunoglobulin	Recombinant human albumin	40 kDa polyethylene glycol moiety	Linking method	Fusion of Fc to rFIX	Fusion of recombinant albumin to rFIX	Site-directed glycosylation of rFIX	Cell line	HEK cells	CHO cells	CHO cells	Mechanism of half-life extension	FcRn recycling	FcRn recycling	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein	<p>Poi abbiamo osservato un maggior numero di artralgie nei soggetti in trattamento monosettimanale. Quindi ci sono pazienti che rispondono molto bene a questo tipo di terapia e che traggono beneficio dal regime monosettimanale.</p>
	rFIX-Fc	rFIX-FP	N9-GP																							
FIX protein	Non-modified	Non-modified	Non-modified																							
Half-life extension moiety	Fc portion of immunoglobulin	Recombinant human albumin	40 kDa polyethylene glycol moiety																							
Linking method	Fusion of Fc to rFIX	Fusion of recombinant albumin to rFIX	Site-directed glycosylation of rFIX																							
Cell line	HEK cells	CHO cells	CHO cells																							
Mechanism of half-life extension	FcRn recycling	FcRn recycling	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein																							
<p>20</p>	<p>Pivotal EHL-FIX Clinical Trials</p> <p>A variety of EHL products exist on the market achieving widely different FIX trough levels:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>rFIX-Fc¹</th> <th>rFIX-FP²</th> <th>N9-GP³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> • 50 IU/kg (dose adjusted) every 7 days, goal trough 1%-3% • 100 IU/kg every 10 days (interval adjusted), goal trough 1%-3% </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • 35-50 IU/kg every 7 days for 26 weeks • After 26 weeks subjects remained on every 7 days unless: <ul style="list-style-type: none"> - Spontaneous bleeds for preceding 4 weeks - Good kinetics • (<40 IU/kg to switch to every 14 days, and <20 IU/kg to switch to every 10 days) </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • 10 IU/kg weekly and 40 IU/kg weekly </td> </tr> </tbody> </table>	rFIX-Fc ¹	rFIX-FP ²	N9-GP ³	<ul style="list-style-type: none"> • 50 IU/kg (dose adjusted) every 7 days, goal trough 1%-3% • 100 IU/kg every 10 days (interval adjusted), goal trough 1%-3% 	<ul style="list-style-type: none"> • 35-50 IU/kg every 7 days for 26 weeks • After 26 weeks subjects remained on every 7 days unless: <ul style="list-style-type: none"> - Spontaneous bleeds for preceding 4 weeks - Good kinetics • (<40 IU/kg to switch to every 14 days, and <20 IU/kg to switch to every 10 days) 	<ul style="list-style-type: none"> • 10 IU/kg weekly and 40 IU/kg weekly 	<p>Infine, abbiamo nonacog alfa e N9-GP. Questi trial hanno preso in considerazione un regime di 100 UI/kg settimanali. Scusate no, qui si tratta di nuovo di un FIX a emivita standard, 100 UI/kg a cadenza settimanale. Uno studio simile, ma a braccio singolo.</p>																		
rFIX-Fc ¹	rFIX-FP ²	N9-GP ³																								
<ul style="list-style-type: none"> • 50 IU/kg (dose adjusted) every 7 days, goal trough 1%-3% • 100 IU/kg every 10 days (interval adjusted), goal trough 1%-3% 	<ul style="list-style-type: none"> • 35-50 IU/kg every 7 days for 26 weeks • After 26 weeks subjects remained on every 7 days unless: <ul style="list-style-type: none"> - Spontaneous bleeds for preceding 4 weeks - Good kinetics • (<40 IU/kg to switch to every 14 days, and <20 IU/kg to switch to every 10 days) 	<ul style="list-style-type: none"> • 10 IU/kg weekly and 40 IU/kg weekly 																								
<p>21</p>	<p>PK Profiles for rFIX-Fc and rFIX-FP Compared With N9-GP</p>	<p>Per arrivare al punto, anche qui potete vedere che ci sono stati problemi di artralgia nei soggetti trattati con un regime settimanale, ed è stata riscontrata una grande variabilità nella risposta. Alcuni pazienti hanno ottenuto ottimi risultati, altri meno.</p> <p>Anche in questo caso, non so cosa darei per tornare indietro nel tempo e poter studiare le differenze</p>																								

Cambiamento di obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Ottimizzazione della gestione nell'emofilia B: valutazione dell'impatto della distribuzione extravascolare sull'emostasi

		<p>genetiche, per capire se possano spiegare gli esiti migliori che hanno avuto alcuni pazienti rispetto ad altri.</p>																																			
22	 <p>FIX Characteristics</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>rFIX-Fc</th> <th>rFIX-FP</th> <th>N9-GP</th> <th>SHL-FIX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dose use, IU/kg</td> <td>50</td> <td>50</td> <td>40</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>AUC, IU.h/dL</td> <td>3664</td> <td>7176</td> <td>14130</td> <td>548</td> </tr> <tr> <td>Clearance, mL/kg</td> <td>0.74</td> <td>0.77</td> <td>0.42</td> <td>8.62</td> </tr> <tr> <td>Incremental recovery, IU/dL or IU/kg</td> <td>0.92</td> <td>1.27</td> <td>2.00</td> <td>0.084</td> </tr> <tr> <td>Half-life for EHL product, mean</td> <td>82.1</td> <td>102.0</td> <td>96.2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Half-life extension relative to SHL product</td> <td>2.4-fold</td> <td>4.2-fold</td> <td>4.8-fold</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><small>AUC: area under the curve; EHL, rFIX; EHL, recombinant FIX; SHL, standard half-life. Source: Sidonio, R. J Blood Med. 2016;7:27-38. Reproduced by educational purposes only.</small></p>		rFIX-Fc	rFIX-FP	N9-GP	SHL-FIX	Dose use, IU/kg	50	50	40	50	AUC, IU.h/dL	3664	7176	14130	548	Clearance, mL/kg	0.74	0.77	0.42	8.62	Incremental recovery, IU/dL or IU/kg	0.92	1.27	2.00	0.084	Half-life for EHL product, mean	82.1	102.0	96.2		Half-life extension relative to SHL product	2.4-fold	4.2-fold	4.8-fold		<p>Ritorniamo sempre alla stessa domanda: chissà cosa succederebbe se questi pazienti venissero trattati con dosi molto più elevate, come quelle ipotizzate nel modello murino.</p>
	rFIX-Fc	rFIX-FP	N9-GP	SHL-FIX																																	
Dose use, IU/kg	50	50	40	50																																	
AUC, IU.h/dL	3664	7176	14130	548																																	
Clearance, mL/kg	0.74	0.77	0.42	8.62																																	
Incremental recovery, IU/dL or IU/kg	0.92	1.27	2.00	0.084																																	
Half-life for EHL product, mean	82.1	102.0	96.2																																		
Half-life extension relative to SHL product	2.4-fold	4.2-fold	4.8-fold																																		
23	 <p>1-Compartment Model</p> <p>Factor Infusion</p> <p>Peripheral Compartment 2 (eg. protein binding) ↔ Central Compartment (Plasma) ↔ Peripheral Compartment 3 (eg. extravascular spaces)</p> <p>Elimination</p> <p>Concentration vs Time</p> <ul style="list-style-type: none"> Linear decay of a drug Concentration decreases by half over a constant period of time (the half-life) <p><small>Adapted from Iorio A, et al. Thromb Haemostas. 2017;117:1023-1030 for educational purposes only.</small></p>	<p>Per quanto riguarda N9-GP, anche qui sono stati condotti studi specifici, anche studi di estensione.</p>																																			
24	 <p>3-Compartment Model</p> <p>Factor Infusion</p> <p>Peripheral Compartment 2 (eg. protein binding) ↔ Central Compartment (Plasma) ↔ Peripheral Compartment 3 (eg. extravascular spaces)</p> <p>Elimination</p> <p>Concentration vs Time</p> <ul style="list-style-type: none"> Phase 1: Initial rapid distribution (eg. EVD) Phase 2: Re-distribution after saturation of binding sites or reaching equilibrium Phase 3: Elimination from plasma <p><small>Concentration over time (grey curve) is a combination of the listed linear phenomena. Adapted from Iorio A, et al. Thromb Haemostas. 2017;117:1023-1030 for educational purposes only.</small></p>	<p>Ma l'aspetto più importante per me è la presenza di 20 articolazioni bersaglio nei 13 pazienti arruolati. 350 giorni dopo, gran parte dei pazienti le aveva risolte.</p> <p>A essere onesti, non so perché la risoluzione non si è verificata in tutti i pazienti. Me lo sarei aspettato in pazienti trattati con dosi così elevate. Gli ABR complessivi in questo studio sono stati piuttosto bassi, come ci si aspetterebbe.</p> <p>Molti pazienti hanno avuto esiti molto buoni, al che mi sono chiesto il motivo della mancata risoluzione di quelle articolazioni bersaglio, soprattutto alla luce della farmacocinetica dei bambini, che superavano il 40% per 2-3 giorni, e degli adulti, che superavano il 40% per 5 giorni della settimana.</p>																																			

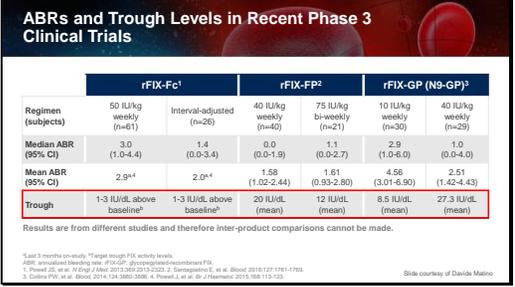
Cambiamento di obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Ottimizzazione della gestione nell'emofilia B: valutazione dell'impatto della distribuzione extravascolare sull'emostasi

		<p>Quindi, mi chiedo perché non sia stato possibile risolvere quelle articolazioni bersaglio in tempi molto più brevi, e sicuramente entro un anno.</p>																																		
<p>25</p>	<p>Extravasation Potentials of Various FIX Products¹⁻⁴</p> <p>Volume of distribution (mL/kg)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Product</th> <th>Volume of distribution (mL/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N9-GP</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>rFIX-FP</td> <td>102</td> </tr> <tr> <td>rFIX</td> <td>261.1</td> </tr> <tr> <td>rFIX-Fc</td> <td>314.8</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>FIX is rFIX-Fc and rFIX have distributed as a 2-compartment model and N9-GP and rFIX-FP distributed as a 1-compartment model. ¹ Compilation factor IX (recombinant) (PF) (Pfizer Inc. and Wyeth Pharmaceuticals) 2017. ² Compilation factor IX (recombinant), Fc fusion protein (Pf) (Borealis Therapeutics Inc. 2020). ³ Compilation factor IX (recombinant), albumin fusion protein (Pf) (CSL Behring GmbH) 2021. ⁴ Jansky R, et al. Transfus Med Hematol. 2019; 11(1):102-109.</small></p>	Product	Volume of distribution (mL/kg)	N9-GP	47	rFIX-FP	102	rFIX	261.1	rFIX-Fc	314.8	<p>Ripeto, cercheremo di comprendere questo aspetto, la permanenza nel range della non emofilia. In precedenza, avevano esaminato il dosaggio di 10 UI/kg, e sembrava che quel braccio che assumeva quella dose più bassa andasse incontro a molti più sanguinamenti. Quindi mi chiedo se la dose di 40 UI/kg non permetta di superare alcuni dei problemi connessi alla distribuzione extravascolare. L'esito delle articolazioni bersaglio è stato decisamente migliore con questo dosaggio.</p> <p>Forse quindi, innalzando questi livelli potremmo anche superare alcune delle differenze riscontrate con il legame con il collagene IV.</p> <p>Guardiamo anche gli studi sulla terapia genica. Questi pazienti presentavano livelli compresi tra l'1% e il 5% e ABR simili a quelli di questo studio, ovviamente con un livello di valle molto più basso e un tempo totale inferiore di permanenza al di sopra di una certa soglia.</p>																								
Product	Volume of distribution (mL/kg)																																			
N9-GP	47																																			
rFIX-FP	102																																			
rFIX	261.1																																			
rFIX-Fc	314.8																																			
<p>26</p>	<p>ABRs and Trough Levels in Recent Phase 3 Clinical Trials</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Regimen (subjects)</th> <th colspan="2">rFIX-Fc¹</th> <th colspan="2">rFIX-FP²</th> <th colspan="2">rFIX-GP (N9-GP)³</th> </tr> <tr> <th>50 IU/kg weekly (n=61)</th> <th>Interval-adjusted (n=26)</th> <th>40 IU/kg weekly (n=40)</th> <th>75 IU/kg bi-weekly (n=21)</th> <th>10 IU/kg weekly (n=30)</th> <th>40 IU/kg weekly (n=29)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median ABR (95% CI)</td> <td>3.0 (1.0-4.4)</td> <td>1.4 (0.0-3.4)</td> <td>0.0 (0.0-1.9)</td> <td>1.1 (0.0-2.7)</td> <td>2.9 (1.0-6.0)</td> <td>1.0 (0.0-4.0)</td> </tr> <tr> <td>Mean ABR (95% CI)</td> <td>2.9⁴</td> <td>2.0⁴</td> <td>1.58 (1.02-2.44)</td> <td>1.61 (0.93-2.80)</td> <td>4.56 (3.01-6.90)</td> <td>2.51 (1.42-4.43)</td> </tr> <tr> <td>Trough</td> <td>1-3 IU/dL above baseline⁵</td> <td>1-3 IU/dL above baseline⁶</td> <td>20 IU/dL (mean)</td> <td>12 IU/dL (mean)</td> <td>6.5 IU/dL (mean)</td> <td>27.3 IU/dL (mean)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Results are from different studies and therefore inter-product comparisons cannot be made. ¹ Last 3 months on study. ² Target trough FIX activity levels. ³ ABR: normalized bleeding rate. rFIX-GP: glycosylated recombinant FIX. ⁴ Powell JJ, et al. N Engl J Med. 2015;363(25):2322-32. ⁵ Samama MP, et al. Blood. 2015;127:1761-1769. ⁶ Gattino P, et al. Blood. 2014; 124:2686-2696. ⁷ Powell JJ, et al. Blood. 2015;127:1761-1769. Slide courtesy of Davide Manno.</small></p>	Regimen (subjects)	rFIX-Fc ¹		rFIX-FP ²		rFIX-GP (N9-GP) ³		50 IU/kg weekly (n=61)	Interval-adjusted (n=26)	40 IU/kg weekly (n=40)	75 IU/kg bi-weekly (n=21)	10 IU/kg weekly (n=30)	40 IU/kg weekly (n=29)	Median ABR (95% CI)	3.0 (1.0-4.4)	1.4 (0.0-3.4)	0.0 (0.0-1.9)	1.1 (0.0-2.7)	2.9 (1.0-6.0)	1.0 (0.0-4.0)	Mean ABR (95% CI)	2.9 ⁴	2.0 ⁴	1.58 (1.02-2.44)	1.61 (0.93-2.80)	4.56 (3.01-6.90)	2.51 (1.42-4.43)	Trough	1-3 IU/dL above baseline ⁵	1-3 IU/dL above baseline ⁶	20 IU/dL (mean)	12 IU/dL (mean)	6.5 IU/dL (mean)	27.3 IU/dL (mean)	<p>Un aspetto su cui riflettere: io e la Dr.ssa Batsuli abbiamo scritto un bell'editoriale che spero leggerete. La dottoressa ha fatto un lavoro eccellente, con bellissime illustrazioni.</p> <p>Gli interrogativi ancora da risolvere secondo me sono i seguenti: questi livelli hanno tutti lo stesso significato? Il livello dell'Fc è lo stesso dell'FP? E il livello di N9-GP? Il livello di un prodotto a emivita standard?</p> <p>Penso che questi siano aspetti su cui dovremo riflettere in futuro, e spero che si continui ancora a fare della buona ricerca in questo campo.</p>
Regimen (subjects)	rFIX-Fc ¹		rFIX-FP ²		rFIX-GP (N9-GP) ³																															
	50 IU/kg weekly (n=61)	Interval-adjusted (n=26)	40 IU/kg weekly (n=40)	75 IU/kg bi-weekly (n=21)	10 IU/kg weekly (n=30)	40 IU/kg weekly (n=29)																														
Median ABR (95% CI)	3.0 (1.0-4.4)	1.4 (0.0-3.4)	0.0 (0.0-1.9)	1.1 (0.0-2.7)	2.9 (1.0-6.0)	1.0 (0.0-4.0)																														
Mean ABR (95% CI)	2.9 ⁴	2.0 ⁴	1.58 (1.02-2.44)	1.61 (0.93-2.80)	4.56 (3.01-6.90)	2.51 (1.42-4.43)																														
Trough	1-3 IU/dL above baseline ⁵	1-3 IU/dL above baseline ⁶	20 IU/dL (mean)	12 IU/dL (mean)	6.5 IU/dL (mean)	27.3 IU/dL (mean)																														

Cambiamento di obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Ottimizzazione della gestione nell'emofilia B: valutazione dell'impatto della distribuzione extravascolare sull'emostasi

<p>27</p>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Regimen (subjects)</th> <th colspan="2">rFIX-Fc1¹</th> <th colspan="2">rFIX-FP2²</th> <th colspan="2">rFIX-GP (N9-GP)²</th> </tr> <tr> <th>50 IU/kg weekly (n=41)</th> <th>Interval-adjusted (n=26)</th> <th>40 IU/kg weekly (n=40)</th> <th>75 IU/kg bi-weekly (n=21)</th> <th>10 IU/kg weekly (n=30)</th> <th>40 IU/kg weekly (n=29)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median ABR (95% CI)</td> <td>3.0 (1.0-4.4)</td> <td>1.4 (0.0-3.4)</td> <td>0.0 (0.0-1.9)</td> <td>1.1 (0.0-2.7)</td> <td>2.9 (1.0-6.0)</td> <td>1.0 (0.0-4.0)</td> </tr> <tr> <td>Mean ABR (95% CI)</td> <td>2.9[†]</td> <td>2.0[†]</td> <td>1.58 (1.02-2.44)</td> <td>1.61 (0.93-2.80)</td> <td>4.56 (3.01-6.90)</td> <td>2.51 (1.42-4.43)</td> </tr> <tr> <td>Trough³</td> <td>1-3 IU/dL above baseline⁴</td> <td>1-3 IU/dL above baseline⁴</td> <td>20 IU/dL (mean)</td> <td>12 IU/dL (mean)</td> <td>8.5 IU/dL (mean)</td> <td>27.3 IU/dL (mean)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Results are from different studies and therefore inter-product comparisons cannot be made.</small></p> <p><small>¹ Last 3 months on study. ² Target trough FIX activity levels. ABR, annualized bleeding rate; IU, international units; GP, glycosylated; FP, factor propeptidase. ³ Pineda JL, et al. <i>Thromb J Haem</i>. 2013;109(2):252-257. ⁴ Spronkelson E, et al. <i>Blood</i>. 2016;127(17):1761-1769. ⁵ Garcia PM, et al. <i>Blood</i>. 2014;124(18):3880-3886. ⁶ Pineda JL, et al. <i>JP</i>. 2016;10(1):101-103. Slide courtesy of Claudio Martin.</small></p>	Regimen (subjects)	rFIX-Fc1 ¹		rFIX-FP2 ²		rFIX-GP (N9-GP) ²		50 IU/kg weekly (n=41)	Interval-adjusted (n=26)	40 IU/kg weekly (n=40)	75 IU/kg bi-weekly (n=21)	10 IU/kg weekly (n=30)	40 IU/kg weekly (n=29)	Median ABR (95% CI)	3.0 (1.0-4.4)	1.4 (0.0-3.4)	0.0 (0.0-1.9)	1.1 (0.0-2.7)	2.9 (1.0-6.0)	1.0 (0.0-4.0)	Mean ABR (95% CI)	2.9 [†]	2.0 [†]	1.58 (1.02-2.44)	1.61 (0.93-2.80)	4.56 (3.01-6.90)	2.51 (1.42-4.43)	Trough ³	1-3 IU/dL above baseline ⁴	1-3 IU/dL above baseline ⁴	20 IU/dL (mean)	12 IU/dL (mean)	8.5 IU/dL (mean)	27.3 IU/dL (mean)	<p>Facciamo un riepilogo.</p> <p>Sappiamo che il FVIII è un cofattore. Ci sono differenze al livello di dimensioni molecolari: il FIX è molto più piccolo, è un enzima e ha una distribuzione più ampia.</p> <p>Speriamo di avervi convinto dell'esistenza di una distribuzione extravascolare e di un legame con il collagene IV.</p> <p>Non c'è ancora un modo per misurarlo, ma ovviamente sarebbe importante poterlo fare.</p> <p>Potrebbero esserci delle differenze legate allo stato di positività/negatività al CRM che potrebbero riflettere le differenze di potenziale emostatico riscontrate tra i diversi prodotti.</p>
Regimen (subjects)	rFIX-Fc1 ¹		rFIX-FP2 ²		rFIX-GP (N9-GP) ²																															
	50 IU/kg weekly (n=41)	Interval-adjusted (n=26)	40 IU/kg weekly (n=40)	75 IU/kg bi-weekly (n=21)	10 IU/kg weekly (n=30)	40 IU/kg weekly (n=29)																														
Median ABR (95% CI)	3.0 (1.0-4.4)	1.4 (0.0-3.4)	0.0 (0.0-1.9)	1.1 (0.0-2.7)	2.9 (1.0-6.0)	1.0 (0.0-4.0)																														
Mean ABR (95% CI)	2.9 [†]	2.0 [†]	1.58 (1.02-2.44)	1.61 (0.93-2.80)	4.56 (3.01-6.90)	2.51 (1.42-4.43)																														
Trough ³	1-3 IU/dL above baseline ⁴	1-3 IU/dL above baseline ⁴	20 IU/dL (mean)	12 IU/dL (mean)	8.5 IU/dL (mean)	27.3 IU/dL (mean)																														
<p>28</p>	 <p>Case Study</p>	<p>Alcuni punti salienti da tenere a mente.</p> <p>Speriamo di continuare a raccogliere dati. Ve ne ho presentati alcuni che dimostrano l'assenza di correlazione tra valli ed emorragie.</p> <p>Per quanto riguarda i prodotti, sappiamo che nella valutazione del trattamento dobbiamo concentrarci sugli esiti, non sui livelli di valle.</p> <p>Inoltre, speriamo abbiate compreso che la prevenzione e il controllo delle emorragie possono essere previsti facendo riferimento alla distribuzione, alla presenza del FIX al momento dello sviluppo della lesione e potenzialmente allo stato di positività/negatività al CRM, che potrebbe avere un ruolo attivo nella risposta.</p>																																		

Cambiamento di obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Ottimizzazione della gestione nell'emofilia B: valutazione dell'impatto della distribuzione extravascolare sull'emostasi

29	<p>Case: 7-Year-Old Boy With SHB</p> <p>Past medical history/past surgical history</p> <ul style="list-style-type: none"> Presented to the ED at age 3 years after recurrent arm swelling following a fracture from a fall; casted multiple times Plain film noted joint fluid in elbow No family history of hemophilia <p>Genetic testing</p> <ul style="list-style-type: none"> FIX <1% on multiple occasions (FVIII, FX, FXI, VWF normal) c.137G>T in exon 2 of F9 gene, resulted as p.arg46Met.; missense variant  <p><small>Patient case study provided by and reproduced with permission from Robert Sidonio, MD, emergency department, F9, level 4.</small></p>	<p>Vi ringrazio di aver partecipato a questa presentazione. Grazie dell'attenzione.</p>
30	<p>Case: 7-Year-Old Boy With SHB (cont)</p> <p>Diagnosed in setting of untreated joint bleed, likely a target joint</p> <p>Pettersson score 3 at time of diagnosis</p> <ul style="list-style-type: none"> Irregularity of the olecranon articulating surface Osteoporosis Epiphyseal enlargement <p>Started initially on rFIX 140 IU/kg twice a week following daily treatment for 3 days to resolve a likely target joint</p> <ul style="list-style-type: none"> Dose lowered to 60-70 IU/kg twice a week for following 2 years  <p><small>Patient case study and images provided by and reproduced with permission from Robert Sidonio.</small></p>	<p>Ma non eravamo l'unica struttura che aveva notato questa discrepanza. All' University of North Carolina School of Medicine avevano diversi pazienti. Come vedete qui, il paziente 1 — questi sono pazienti senza inibitori e in maggioranza adulti — questo paziente, ha avuto 4 emorragie spontanee, pur avendo un livello di valle del 12%.</p> <p>Il secondo paziente ha subito numerose emorragie, e ha continuato ad avere uno scarso controllo dei sanguinamenti nonostante i livelli di valle fossero al di fuori del range di non emofilia.</p> <p>Infine, il paziente 3 ha subito 8 emorragie articolari spontanee in 3 mesi, nonostante avessimo fatto in modo di raggiungere livelli di valle quasi irragionevolmente alti, cosa che di solito evitiamo poiché per ottenere questo risultato la dose di prodotto deve essere quasi raddoppiata.</p> <p>Nessuno di questi pazienti presentava articolazioni bersaglio ed erano tutti senza inibitori, quindi c'era una discrepanza che non aveva molto senso.</p>
31	<p>Case: 7-Year-Old Boy With SHB (cont)</p> <p>Diagnosed at age 3 years in setting of untreated joint bleed</p> <p>We switched to rFIX-FP for potential for higher troughs</p> <ul style="list-style-type: none"> Started rFIX-FP at 50-IU/kg weekly with trough initially at 6% Seen in clinic due to achiness, pain in bilateral ankle and knees Because of pain and bruising, we adjusted dose to a FIX trough of >10% After 6 months and ongoing pain in ankles and left elbow, we brought in for ultrasound and plain films <ul style="list-style-type: none"> Left elbow with joint fluid and worsening pathology and bilateral ankles with worsening pathology <p><small>Patient case study and images provided by and reproduced with permission from Robert Sidonio.</small></p>	<p>I pazienti sono migliorati dopo aver aumentato notevolmente la dose, ma, ovviamente, non è quello che si dovrebbe fare per riuscire a ottenere un buon controllo.</p>

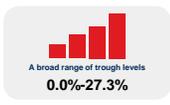
Cambiamento di obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Ottimizzazione della gestione nell'emofilia B: valutazione dell'impatto della distribuzione extravascolare sull'emostasi

<p>37</p>		<p>Quindi, ci siamo concentrati sui prodotti a emivita prolungata. Avevamo 37 pazienti che avevano effettuato lo switch senza problemi di sanguinamento, senza episodi emorragici improvvisi o necessità di ricorrere a dosi extra per trattare le emorragie.</p> <p>E questo è in contrasto con gli esiti dei pazienti trattati con FP: anche se molti erano in buona salute, il 62% continuava a presentare emorragie improvvise che richiedevano dosi multiple.</p> <p>E poi ci sono stati anche alcuni pazienti – anche se, ovviamente, è troppo presto per trarre conclusioni –, che hanno sviluppato eventi emorragici con N9-GP. Probabilmente è troppo presto per arrivare a capire la differenza.</p>
<p>38</p>		<p>Così ovviamente abbiamo pensato che ci dovessero essere altri modificatori.</p>
<p>39</p>		<p>Come già accennato, è possibile arrivare ad avere livelli di valle molto alti, anche dell'ordine di 20 e più.</p>
<p>40</p>		<p>Ma, nonostante questo, gli ABR sono rimasti pressoché invariati.</p>

Cambiamento di obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Ottimizzazione della gestione nell'emofilia B: valutazione dell'impatto della distribuzione extravascolare sull'emostasi

<p>41</p>	<p>Trough Levels May Not Always Correlate With Bleed Rates</p> <p>There are likely some other modifiers and a potential role of EVD in bleeding control in patients with hemophilia B</p> <p><small>1. Pissell JS, et al. N Engl J Med. 2013;369(21):2323-32. Pissell JS, et al. Br J Haematol. 2015;168(124-134):3. Ethronoxing alla SpC. Biogen. 2021. 4. Compagation factor IX (recombinant), Fc fusion protein (F). Bioverata Therapeutics Inc. 2020. 5. Samadpour E, et al. Blood. 2016;127(7):1170-6. Compagation factor IX (recombinant), albumin fusion protein (F). C2B. Biogen Genentech. 2021. 7. Collins PW, et al. Blood. 2014;124(26):3089-98. Hemostatic factor report SpC. Mayo Hospital. A/S. 2017.</small></p>	<p>Ovviamente si tratta di uno strumento di misurazione imperfetto, che però ci permette di osservare qualcosa in più dell'aumento dei livelli di valle.</p> <p>Sono convinto che se portassimo un paziente con emofilia A a un livello di valle del 27%, nella maggior parte dei casi otterremmo un ABR pari a 0. E penso che si dovrebbe osservare qualcosa di analogo anche nell'emofilia B, ma non è così.</p>
<p>42</p>	<p>Trough Levels May Not Always Correlate With Bleed Rates</p> <p>There are likely some other modifiers and a potential role of EVD in bleeding control in patients with hemophilia B</p> <p>Although clinical trials have not directly compared EHL-FIX products, individual trials have shown¹⁻⁴:</p> <p><small>1. Pissell JS, et al. N Engl J Med. 2013;369(21):2323-32. Pissell JS, et al. Br J Haematol. 2015;168(124-134):3. Ethronoxing alla SpC. Biogen. 2021. 4. Compagation factor IX (recombinant), Fc fusion protein (F). Bioverata Therapeutics Inc. 2020. 5. Samadpour E, et al. Blood. 2016;127(7):1170-6. Compagation factor IX (recombinant), albumin fusion protein (F). C2B. Biogen Genentech. 2021. 7. Collins PW, et al. Blood. 2014;124(26):3089-98. Hemostatic factor report SpC. Mayo Hospital. A/S. 2017.</small></p>	<p>Vediamo rapidamente qualche trial post-autorizzazione prima di concludere.</p> <p>Il FIX-Fc ricombinante è stato oggetto di alcuni studi post-autorizzazione, i B-LONG, studi di estensione con soggetti di età pari o superiore ai 12 anni. Il KIDS B-LONG era dedicato a bambini di età inferiore ai 12 anni.</p> <p>Come vediamo sono stati arruolati 116 pazienti. Come potete vedere, gran parte dei pazienti ha proseguito la sperimentazione, ma alcuni hanno abbandonato i trial a lungo termine per ovvie ragioni.</p>
<p>43</p>	<p>Trough Levels May Not Always Correlate With Bleed Rates</p> <p>There are likely some other modifiers and a potential role of EVD in bleeding control in patients with hemophilia B</p> <p>Although clinical trials have not directly compared EHL-FIX products, individual trials have shown¹⁻⁴:</p>  <p>A broad range of trough levels 0.0%-27.3%</p> <p><small>1. Pissell JS, et al. N Engl J Med. 2013;369(21):2323-32. Pissell JS, et al. Br J Haematol. 2015;168(124-134):3. Ethronoxing alla SpC. Biogen. 2021. 4. Compagation factor IX (recombinant), Fc fusion protein (F). Bioverata Therapeutics Inc. 2020. 5. Samadpour E, et al. Blood. 2016;127(7):1170-6. Compagation factor IX (recombinant), albumin fusion protein (F). C2B. Biogen Genentech. 2021. 7. Collins PW, et al. Blood. 2014;124(26):3089-98. Hemostatic factor report SpC. Mayo Hospital. A/S. 2017.</small></p>	<p>Ma c'è un aspetto che ritengo davvero importante. Ovviamente con il trattamento episodico l'ABR è molto più alto.</p> <p>Ma in questo studio, nessun paziente ha sviluppato articolazioni bersaglio, il che è davvero importante secondo me.</p>
<p>44</p>	<p>Trough Levels May Not Always Correlate With Bleed Rates</p> <p>There are likely some other modifiers and a potential role of EVD in bleeding control in patients with hemophilia B</p> <p>Although clinical trials have not directly compared EHL-FIX products, individual trials have shown¹⁻⁴:</p>  <p>A broad range of trough levels 0.0%-27.3%</p> <p>A narrow range of median bleed rates 0.0-2.95 ABR</p> <p><small>1. Pissell JS, et al. N Engl J Med. 2013;369(21):2323-32. Pissell JS, et al. Br J Haematol. 2015;168(124-134):3. Ethronoxing alla SpC. Biogen. 2021. 4. Compagation factor IX (recombinant), Fc fusion protein (F). Bioverata Therapeutics Inc. 2020. 5. Samadpour E, et al. Blood. 2016;127(7):1170-6. Compagation factor IX (recombinant), albumin fusion protein (F). C2B. Biogen Genentech. 2021. 7. Collins PW, et al. Blood. 2014;124(26):3089-98. Hemostatic factor report SpC. Mayo Hospital. A/S. 2017.</small></p>	<p>Poi ci sono stati alcuni pazienti che hanno sviluppato artralgie: per questi potremmo considerare un aggiustamento delle dosi per assicurarci che alcune di quelle artralgie non siano in realtà emorragie episodiche.</p> <p>Sappiamo che c'è un certo tasso di artralgie al basale, ma credo sia un aspetto a cui dobbiamo prestare attenzione.</p>

Cambiamento di obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Ottimizzazione della gestione nell'emofilia B: valutazione dell'impatto della distribuzione extravascolare sull'emostasi

<p>45</p>	<p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: rFIX-Fc</p> <p>rFIX-Fc Phase 4 Trial: B-LONG</p> <p>B-LONG n=115 subjects enrolled n=115 subjects completed</p> <p>Kids B-LONG n=23 subjects enrolled n=23 subjects completed</p> <p>Flowchart: N=116 subjects enrolled in B-YOND → n=93 adults/adolescents dosed with rFIX-Fc → n=23 children dosed with rFIX-Fc → n=18 subjects completed (19.4%) → n=2 subjects completed (8.7%) → n=68 subjects continuing (73.1%) → n=21 subjects continuing (91.3%) → n=7 subjects discontinued prematurely (7.5%) → n=0 subjects discontinued prematurely (0%)</p> <p>Reasons for withdrawal: Lack of efficacy, n=1 Loss to follow-up, n=1 Discontinued by subject, n=4 Other, n=1</p>	<p>Sono state condotte anche altre sperimentazioni post-autorizzazione: questa del Dr. Valentino è stata condotta con un FIX a emivita standard. Si è trattato di un disegno crossover che prevedeva l'utilizzo di 50 UI/kg due volte a settimana, rispetto a 100 UI/kg una volta alla settimana. I dosaggi sono quindi stati invertiti tra i due bracci e, i risultati sono stati resi pubblici.</p>
<p>46</p>	<p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: rFIX-Fc (cont)</p> <p>B-LONG Subjects</p> <p>Kids B-LONG Subjects</p> <p>Legend: rFIX-Fc trial (red), 0 of 120 patients developed target joints (blue)</p>	<p>Uno degli aspetti più interessanti è... ovviamente sappiamo che con la terapia on-demand i pazienti vanno incontro a molti sanguinamenti.</p> <p>Ma guardate questi grafici a scatola e baffi: noterete la notevole variabilità dei pazienti che assumono 100 UI/kg una volta alla settimana, rispetto a quelli trattati con 50 UI/kg due volte alla settimana.</p>
<p>47</p>	<p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: rFIX-Fc (cont)</p> <p>B-LONG Subjects</p> <p>Kids B-LONG Subjects</p> <p>Legend: rFIX-Fc trial (red), 0 of 120 patients developed target joints (blue), Arthralgia occurred in 14 of 120 patients (12%) (green)</p>	<p>Ripeto, secondo le mie ipotesi, probabilmente parte dell'artralgia e della variabilità potrebbe essere giustificata dalla positività al materiale cross-reattivo. Forse i soggetti che hanno ottenuto esiti molto buoni con 100 UI/kg settimanali non avevano mutazioni missenso, e quelli che non hanno risposto altrettanto bene invece sì. Quindi potrebbe esserci qualche interferenza con il FIX difettoso.</p>
<p>48</p>	<p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: rFIX</p> <p>rFIX Post-Approval Trial</p> <p>Timeline: Screening (3 weeks), On-demand (50 IU kg⁻¹ 2x/week, 16 weeks), On-demand (100 IU kg⁻¹ weekly, 16 weeks), On-demand (50 IU kg⁻¹ 2x/week, 8 weeks), Conclusion (16 weeks).</p> <p>Total duration of study = approximately 59 weeks/subject</p>	<p>Poi abbiamo osservato un maggior numero di artralgie nei soggetti in trattamento monosettimanale. Quindi ci sono pazienti che rispondono molto bene a questo tipo di terapia e che traggono beneficio dal regime monosettimanale.</p>

Cambiamento di obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Ottimizzazione della gestione nell'emofilia B: valutazione dell'impatto della distribuzione extravascolare sull'emostasi

<p>49</p>	<p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: rFIX (cont)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Q1</th> <th>Q2</th> <th>Q3</th> <th>Q4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>On-demand</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>Prophylaxis</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>On-demand</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>Prophylaxis</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>On-demand</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>Prophylaxis</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>On-demand</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>Prophylaxis</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>On-demand</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>Prophylaxis</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> </tbody> </table>	Treatment	Q1	Q2	Q3	Q4	On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000	Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000	On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000	Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000	On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000	Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000	On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000	Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000	On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000	Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000	<p>Infine, abbiamo nonacog alfa e N9-GP. Questi trial hanno preso in considerazione un regime di 100 UI/kg settimanali. Scusate no, qui si tratta di nuovo di un FIX a emivita standard, 100 UI/kg a cadenza settimanale. Uno studio simile, ma a braccio singolo.</p>
Treatment	Q1	Q2	Q3	Q4																																																					
On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
<p>50</p>	<p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: rFIX (cont)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Q1</th> <th>Q2</th> <th>Q3</th> <th>Q4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>On-demand</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>Prophylaxis</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>On-demand</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>Prophylaxis</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>On-demand</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>Prophylaxis</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>On-demand</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>Prophylaxis</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>On-demand</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>Prophylaxis</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> </tbody> </table>	Treatment	Q1	Q2	Q3	Q4	On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000	Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000	On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000	Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000	On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000	Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000	On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000	Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000	On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000	Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000	<p>Per arrivare al punto, anche qui potete vedere che ci sono stati problemi di artralgia nei soggetti trattati con un regime settimanale, ed è stata riscontrata una grande variabilità nella risposta. Alcuni pazienti hanno ottenuto ottimi risultati, altri meno.</p> <p>Anche in questo caso, non so cosa darei per tornare indietro nel tempo e poter studiare le differenze genetiche, per capire se possano spiegare gli esiti migliori che hanno avuto alcuni pazienti rispetto ad altri.</p>
Treatment	Q1	Q2	Q3	Q4																																																					
On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
<p>51</p>	<p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: rFIX (cont)</p> <p>50 IU/kg/dose 2x/week</p> <ul style="list-style-type: none"> Arthralgia reported in 4.5% (2 of 44) <p>100 IU/kg/dose 1x/week</p> <ul style="list-style-type: none"> Arthralgia reported in 9.1% (4 of 44) <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Q1</th> <th>Q2</th> <th>Q3</th> <th>Q4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>On-demand</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>Prophylaxis</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>On-demand</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>Prophylaxis</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>On-demand</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>Prophylaxis</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>On-demand</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>Prophylaxis</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>On-demand</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> <tr> <td>Prophylaxis</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> <td>12,000</td> </tr> </tbody> </table>	Treatment	Q1	Q2	Q3	Q4	On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000	Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000	On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000	Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000	On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000	Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000	On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000	Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000	On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000	Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000	<p>Ritorniamo sempre alla stessa domanda: chissà cosa succederebbe se questi pazienti venissero trattati con dosi molto più elevate, come quelle ipotizzate nel modello murino.</p>
Treatment	Q1	Q2	Q3	Q4																																																					
On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
On-demand	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
Prophylaxis	12,000	12,000	12,000	12,000																																																					
<p>52</p>	<p>Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: Nonacog Alfa</p> <pre> graph TD A[Dose is at the investigator's discretion] --> B[On-demand therapy] A --> C[Prophylaxis therapy] B --> D[4 weeks] B --> E[6 months] C --> F[12 months] G[SCREENING] --> B G --> C </pre>	<p>Per quanto riguarda N9-GP, anche qui sono stati condotti studi specifici, anche studi di estensione.</p>																																																							

Cambiamento di obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Ottimizzazione della gestione nell'emofilia B: valutazione dell'impatto della distribuzione extravascolare sull'emostasi

53

Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: Nonacog Alfa (cont)

rFIX Post-Approval Trial

100 IU/kg/dose 1x/week

Arthralgia reported in 20% (5 of 25)

Completion of ABR¹ Between On-demand and Prophylaxis Regimens of Nonacog Alfa

Primary Endpoint Analysis	On-demand Regimen (n=10)	ABR Prophylaxis Regimen (n=15)
Patients with any bleed, n (%)	25 (100.0)	15 (100.0)
ABR, mean (SD)	33.9 (17.4)	33.9 (16.3)
ABR, median	33.8	33.0
Minimum, maximum ABR	6.1, 65.0	0, 52.0

Secondary Endpoint	On-demand Regimen (n=10)	ABR Prophylaxis Regimen (n=15)
ABR, mean (SD)	33.9 (17.4)	33.9 (16.3)
ABR, median	33.8	33.0
Minimum, maximum ABR	6.1, 65.0	0, 52.0

Incidence of TEAEs Occurring in 25% of Patients in Other Treatment Period

TEAE	On-demand Regimen (n=10)	ABR Prophylaxis Regimen (n=15)	Total (n=25)
Any TEAE	9 (90.0)	20 (133.3)	29 (116.7)
Arthralgia	5 (50.0)	5 (33.3)	10 (40.0)
Drug dose reduction	0	4 (26.7)	4 (16.0)
Headache	1 (10.0)	4 (26.7)	5 (20.0)
Upper respiratory tract infection	0	4 (26.7)	4 (16.0)
Local swelling	1 (10.0)	3 (20.0)	4 (16.0)
Nausea/vomiting	0	3 (20.0)	3 (12.0)
Pharyngitis	0	3 (20.0)	3 (12.0)
Pyrexia	0	3 (20.0)	3 (12.0)
Tachycardia	0	3 (20.0)	3 (12.0)
Upper respiratory tract infection	0	3 (20.0)	3 (12.0)
Urinary tract infection	0	3 (20.0)	3 (12.0)
Weight loss	0	3 (20.0)	3 (12.0)

What would the ABR and arthralgia rate be if the dosing was 150 IU/kg/dose?

¹Defined as the number of bleeding events/days on treatment/300, 25%.
²ABR is defined as the number of bleedings/days on treatment.
³Completion of ABR for the entire 6-month period of the year to determine if there was a seasonal effect.
 TEAE, treatment-emergent AEs.
 Rowland M, et al. Haemophilia. 2016;20:1081-1088. Reproduced for educational purposes only.

Ma l'aspetto più importante per me è la presenza di 20 articolazioni bersaglio nei 13 pazienti arruolati. 350 giorni dopo, gran parte dei pazienti le aveva risolte.

A essere onesti, non so perché la risoluzione non si è verificata in tutti i pazienti. Me lo sarei aspettato in pazienti trattati con dosi così elevate. Gli ABR complessivi in questo studio sono stati piuttosto bassi, come ci si aspetterebbe.

Molti pazienti hanno avuto esiti molto buoni, al che mi sono chiesto il motivo della mancata risoluzione di quelle articolazioni bersaglio, soprattutto alla luce della farmacocinetica dei bambini, che superavano il 40% per 2-3 giorni, e degli adulti, che superavano il 40% per 5 giorni della settimana.

Quindi, mi chiedo perché non sia stato possibile risolvere quelle articolazioni bersaglio in tempi molto più brevi, e sicuramente entro un anno.

54

Phase 4 Trials Provide Critical Clinical Data on Products: Nonacog Alfa (cont)

rFIX Post-Approval Trial

100 IU/kg/dose 1x/week

Arthralgia reported in 20% (5 of 25)

Completion of ABR¹ Between On-demand and Prophylaxis Regimens of Nonacog Alfa

Primary Endpoint Analysis	On-demand Regimen (n=10)	ABR Prophylaxis Regimen (n=15)
Patients with any bleed, n (%)	25 (100.0)	15 (100.0)
ABR, mean (SD)	33.9 (17.4)	33.9 (16.3)
ABR, median	33.8	33.0
Minimum, maximum ABR	6.1, 65.0	0, 52.0

Secondary Endpoint	On-demand Regimen (n=10)	ABR Prophylaxis Regimen (n=15)
ABR, mean (SD)	33.9 (17.4)	33.9 (16.3)
ABR, median	33.8	33.0
Minimum, maximum ABR	6.1, 65.0	0, 52.0

Incidence of TEAEs Occurring in 25% of Patients in Other Treatment Period

TEAE	On-demand Regimen (n=10)	ABR Prophylaxis Regimen (n=15)	Total (n=25)
Any TEAE	9 (90.0)	20 (133.3)	29 (116.7)
Arthralgia	5 (50.0)	5 (33.3)	10 (40.0)
Drug dose reduction	0	4 (26.7)	4 (16.0)
Headache	1 (10.0)	4 (26.7)	5 (20.0)
Upper respiratory tract infection	0	4 (26.7)	4 (16.0)
Local swelling	1 (10.0)	3 (20.0)	4 (16.0)
Nausea/vomiting	0	3 (20.0)	3 (12.0)
Pharyngitis	0	3 (20.0)	3 (12.0)
Pyrexia	0	3 (20.0)	3 (12.0)
Tachycardia	0	3 (20.0)	3 (12.0)
Upper respiratory tract infection	0	3 (20.0)	3 (12.0)
Urinary tract infection	0	3 (20.0)	3 (12.0)
Weight loss	0	3 (20.0)	3 (12.0)

What would the ABR and arthralgia rate be if the dosing was 150 IU/kg/dose?

¹Defined as the number of bleeding events/days on treatment/300, 25%.
²ABR is defined as the number of bleedings/days on treatment.
³Completion of ABR for the entire 6-month period of the year to determine if there was a seasonal effect.
 TEAE, treatment-emergent AEs.
 Rowland M, et al. Haemophilia. 2016;20:1081-1088. Reproduced for educational purposes only.

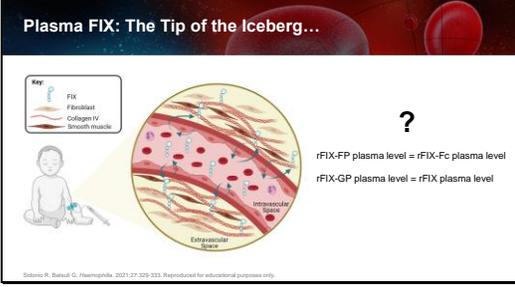
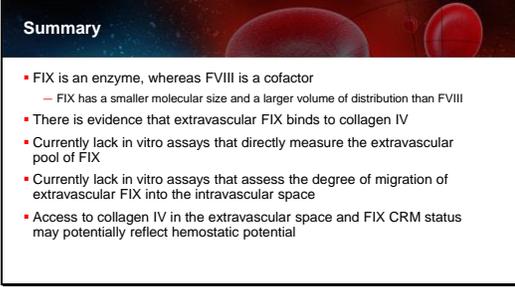
Ripeto, cercheremo di comprendere questo aspetto, la permanenza nel range della non emofilia. In precedenza, avevano esaminato il dosaggio di 10 UI/kg, e sembrava che quel braccio che assumeva quella dose più bassa andasse incontro a molti più sanguinamenti. Quindi mi chiedo se la dose di 40 UI/kg non permetta di superare alcuni dei problemi connessi alla distribuzione extravascolare. L'esito delle articolazioni bersaglio è stato decisamente migliore con questo dosaggio.

Forse quindi, innalzando questi livelli potremmo anche superare alcune delle differenze riscontrate con il legame con il collagene IV.

Guardiamo anche gli studi sulla terapia genica. Questi pazienti presentavano livelli compresi tra l'1% e il 5% e ABR simili a quelli di questo studio, ovviamente con un livello di valle molto più basso e un tempo totale inferiore di permanenza al di sopra di una certa soglia.

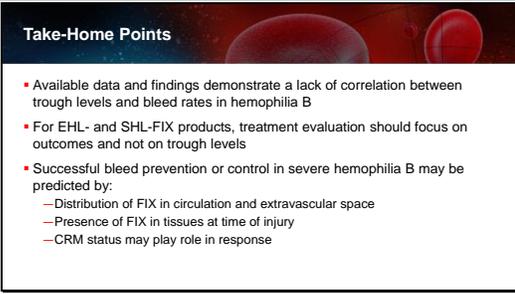
Cambiamento di obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Ottimizzazione della gestione nell'emofilia B: valutazione dell'impatto della distribuzione extravascolare sull'emostasi

		<p>Inoltre, speriamo abbiate compreso che la prevenzione e il controllo delle emorragie possono essere previsti facendo riferimento alla distribuzione, alla presenza del FIX al momento dello sviluppo della lesione e potenzialmente allo stato di positività/negatività al CRM, che potrebbe avere un ruolo attivo nella risposta.</p>
58		<p>Vi ringrazio di aver partecipato a questa presentazione. Grazie dell'attenzione.</p>
59	 <ul style="list-style-type: none"> ▪ FIX is an enzyme, whereas FVIII is a cofactor <ul style="list-style-type: none"> — FIX has a smaller molecular size and a larger volume of distribution than FVIII ▪ There is evidence that extravascular FIX binds to collagen IV ▪ Currently lack in vitro assays that directly measure the extravascular pool of FIX ▪ Currently lack in vitro assays that assess the degree of migration of extravascular FIX into the intravascular space ▪ Access to collagen IV in the extravascular space and FIX CRM status may potentially reflect hemostatic potential 	<p>Ma non eravamo l'unica struttura che aveva notato questa discrepanza. All' University of North Carolina School of Medicine avevano diversi pazienti. Come vedete qui, il paziente 1 — questi sono pazienti senza inibitori e in maggioranza adulti — questo paziente, ha avuto 4 emorragie spontanee, pur avendo un livello di valle del 12%.</p> <p>Il secondo paziente ha subito numerose emorragie, e ha continuato ad avere uno scarso controllo dei sanguinamenti nonostante i livelli di valle fossero al di fuori del range di non emofilia.</p> <p>Infine, il paziente 3 ha subito 8 emorragie articolari spontanee in 3 mesi, nonostante avessimo fatto in modo di raggiungere livelli di valle quasi irragionevolmente alti, cosa che di solito evitiamo poiché per ottenere questo risultato la dose di prodotto deve essere quasi raddoppiata.</p> <p>Nessuno di questi pazienti presentava articolazioni bersaglio ed erano tutti senza inibitori, quindi c'era una discrepanza che non aveva molto senso.</p>

Cambiamento di obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Ottimizzazione della gestione nell'emofilia B: valutazione dell'impatto della distribuzione extravascolare sull'emostasi

60	 <p>Take-Home Points</p> <ul style="list-style-type: none">• Available data and findings demonstrate a lack of correlation between trough levels and bleed rates in hemophilia B• For EHL- and SHL-FIX products, treatment evaluation should focus on outcomes and not on trough levels• Successful bleed prevention or control in severe hemophilia B may be predicted by:<ul style="list-style-type: none">– Distribution of FIX in circulation and extravascular space– Presence of FIX in tissues at time of injury– CRM status may play role in response	<p>I pazienti sono migliorati dopo aver aumentato notevolmente la dose, ma, ovviamente, non è quello che si dovrebbe fare per riuscire a ottenere un buon controllo.</p>
61	 <p>Thank you!</p>	<p>Così abbiamo condotto questo studio interistituzionale. Qui vedete i centri coinvolti. Il responsabile di questo progetto era il Dr. Malec.</p>