

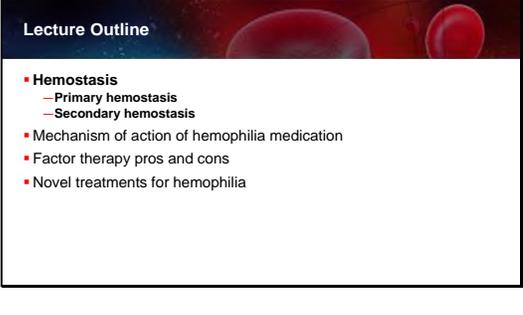
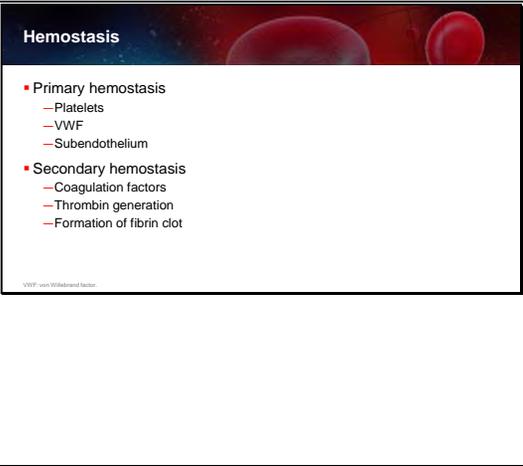
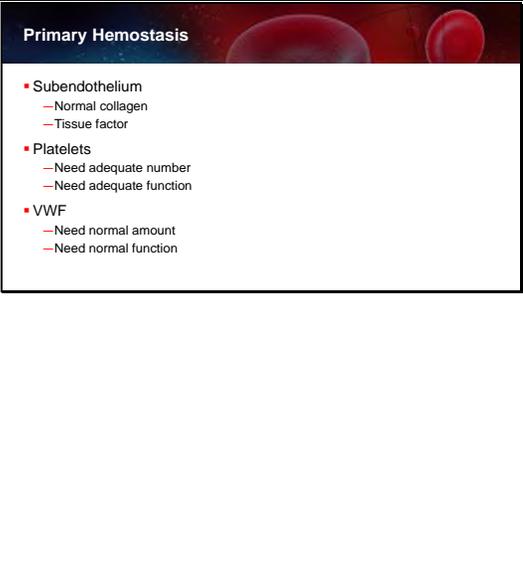
Cambiamento degli obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

1		<p>Sono Guy Young e vi fornirò alcune informazioni di base sull'emofilia e sulle nuove direzioni terapeutiche verso cui ci stiamo muovendo.</p>
2		
3	<p>Learning Objectives</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Explain the intrinsic pathological mechanisms of hemophilia and how emerging treatments target these pathways in efforts to normalize hemostasis ▪ Review benefits and disadvantages of current treatments for hemophilia A and B ▪ Evaluate recent clinical trial data on factor and nonfactor replacement strategies for patients with hemophilia A and B and how they fit within treatment paradigms to achieve goals 	<p>Per prima cosa, dobbiamo conoscere la malattia per capire come queste informazioni vengono utilizzate per definire i nuovi trattamenti. Gli obiettivi del corso di oggi sono i seguenti:</p> <p>Spiegare i meccanismi patologici intrinseci dell'emofilia e il modo in cui i trattamenti emergenti usano queste informazioni per normalizzare l'emostasi.</p> <p>Esaminare i vantaggi e gli svantaggi degli attuali trattamenti per l'emofilia A e B.</p> <p>Valutare i dati di recenti studi clinici relativi alle strategie di sostituzione dei fattori e non basate sui fattori per l'emofilia A e B, e come si inseriscono nei paradigmi di trattamento per raggiungere gli obiettivi terapeutici.</p>

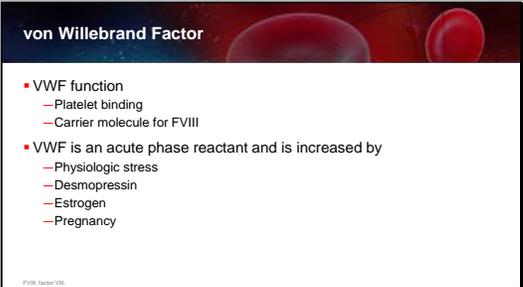
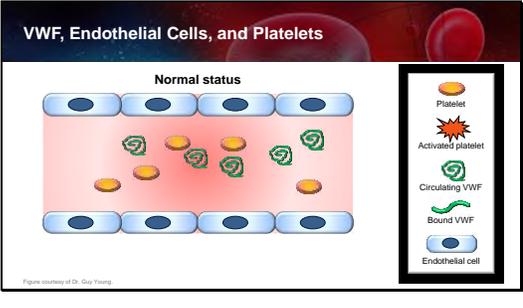
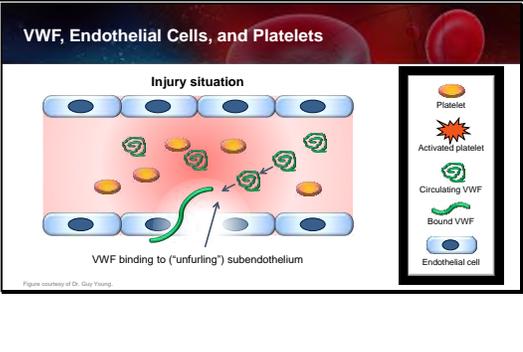
Cambiamento degli obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

4	 <p>Lecture Outline</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemostasis <ul style="list-style-type: none"> – Primary hemostasis – Secondary hemostasis ▪ Mechanism of action of hemophilia medication ▪ Factor therapy pros and cons ▪ Novel treatments for hemophilia 	<p>Questo è lo schema di base della lezione.</p> <p>Per prima cosa, vedremo alcune nozioni di base sull'emostasi. Quindi parleremo del meccanismo d'azione dei farmaci per l'emofilia, e della terapia fattoriale – con i relativi punti di forza e punti deboli –, per poi concludere con i nuovi trattamenti per l'emofilia.</p>
5	 <p>Hemostasis</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Primary hemostasis <ul style="list-style-type: none"> – Platelets – VWF – Subendothelium ▪ Secondary hemostasis <ul style="list-style-type: none"> – Coagulation factors – Thrombin generation – Formation of fibrin clot 	<p>Per prima cosa parleremo dell'emostasi, suddividendola in 2 parti, anche se in realtà tutto avviene nello stesso momento.</p> <p>L'emostasi primaria coinvolge le piastrine, il fattore di von Willebrand e il subendotelio.</p> <p>Quando parliamo dei fattori di coagulazione e della formazione di un coagulo di fibrina in realtà ci stiamo riferendo all'emostasi secondaria.</p>
6	 <p>Primary Hemostasis</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Subendothelium <ul style="list-style-type: none"> – Normal collagen – Tissue factor ▪ Platelets <ul style="list-style-type: none"> – Need adequate number – Need adequate function ▪ VWF <ul style="list-style-type: none"> – Need normal amount – Need normal function 	<p>Ma quindi, dove avviene l'emostasi primaria? Essenzialmente coinvolge tre parti del corpo:</p> <p>Il subendotelio, che è l'area sottostante e di supporto ai vasi sanguigni (qui ci sono il collagene e il fattore tissutale, che sono importanti proteine coinvolte nel sistema di coagulazione).</p> <p>Poi abbiamo le piastrine e il fattore di von Willebrand.</p> <p>Affinché l'emostasi primaria sia efficace, entrambi questi componenti devono essere adeguati, sia a livello numerico che di funzione.</p>

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

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

<p>7</p>	 <p>von Willebrand Factor</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ VWF function <ul style="list-style-type: none"> - Platelet binding - Carrier molecule for FVIII ▪ VWF is an acute phase reactant and is increased by <ul style="list-style-type: none"> - Physiologic stress - Desmopressin - Estrogen - Pregnancy 	<p>Il fattore di Von Willebrand ha due funzioni fondamentali: legare le piastrine e fungere da proteina trasportatrice per il FVIII.</p> <p>Dobbiamo tenere a mente che il fattore di von Willebrand è un reagente della fase acuta che aumenta con lo stress fisiologico, ovviamente con l'assunzione di farmaci come la desmopressina e gli estrogeni, oltre che in gravidanza.</p> <p>Queste condizioni possono causare un falso innalzamento dei livelli del fattore di von Willebrand, per cui un paziente potenzialmente affetto dalla malattia di von Willebrand potrebbe avere valori di laboratorio normali. Questo è un aspetto da tenere presente quando si eseguono gli esami per diagnosticare la malattia di von Willebrand.</p>
<p>8</p>	 <p>VWF, Endothelial Cells, and Platelets</p> <p>Normal status</p> <p>Platelet Activated platelet Circulating VWF Bound VWF Endothelial cell</p>	<p>Ecco come interagiscono il fattore di von Willebrand, le cellule endoteliali e le piastrine. In una condizione normale, sostanzialmente abbiamo un vaso sanguigno con cellule endoteliali poste in alto e basso.</p>
<p>9</p>	 <p>VWF, Endothelial Cells, and Platelets</p> <p>Injury situation</p> <p>VWF binding to ("unfurling") subendothelium</p> <p>Platelet Activated platelet Circulating VWF Bound VWF Endothelial cell</p>	<p>Quando si verifica una rottura del vaso sanguigno, la molecola del fattore di von Willebrand, che normalmente ha un forma circolare (l'ho rappresentata come una specie di spirale in questo disegno)... quando si verifica una rottura dell'endotelio, la molecola del fattore di von Willebrand si dispiega aprendo questo anello, e assume una forma simile a una lunga corda.</p>

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

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

<p>10</p>	<p>VWF binding "capturing" platelet via platelet glycoprotein 1b receptor</p>	<p>E poi, oltre a legare il collagene nel subendotelio, in cui si trovano i recettori per il fattore di von Willebrand, cattura le piastrine circolanti tramite la glicoproteina 1b.</p>
<p>11</p>	<p>Platelet adhesion via VWF and platelet activation</p>	<p>Ciò provoca l'attivazione delle piastrine, il che determina la prima parte dell'emostasi, detta adesione piastrinica, attraverso il legame con il fattore di von Willebrand e l'attivazione piastrinica, che a sua volta produce l'aggregazione delle piastrine. È su questa superficie che agisce la cascata della coagulazione e che in seguito vengono generate trombina e fibrina.</p>
<p>12</p>	<p>Secondary Hemostasis</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Classic coagulation cascade ▪ Physiologic coagulation cascade ▪ Functions of thrombin ▪ Coagulation inhibitors 	<p>Per quanto riguarda l'emostasi secondaria, daremo un'occhiata alla cascata della coagulazione classica, che non è quella fisiologica ma è importante per comprendere i test di coagulazione (PT e PTT).</p> <p>Quindi, daremo uno sguardo alla coagulazione fisiologica e alle relative differenze, per poi passare alle funzioni della trombina, che è l'enzima fondamentale nella cascata della coagulazione. Poi ovviamente parleremo degli inibitori della coagulazione, che impediscono che questa reazione diventi troppo forte, prevenendo la trombosi e facendo sì che la formazione del trombo avvenga solo nell'area della lesione tissutale.</p>

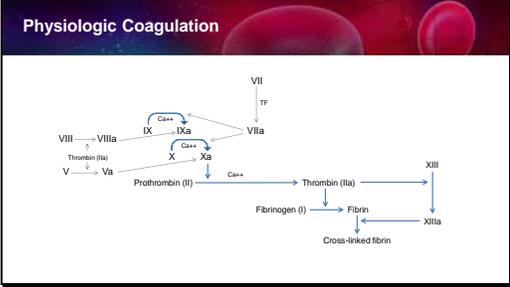
Cambiamento degli obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

<p>13</p>	<p>Interactive Question</p> <p>Which of the following activated factors is directly responsible for the conversion of prothrombin (FII) to thrombin (FIIa)?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. FVIIIa 2. FIXa 3. FXa 4. FXIa 	<p>Quale dei seguenti fattori attivati è direttamente responsabile della conversione della protrombina in trombina?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) FVIIIa 2) FIXa 3) FXa 4) FXIa <p>La risposta corretta è FXa.</p>
<p>14</p>	<p>Classic Coagulation Cascade</p> <p>The diagram illustrates the classic coagulation cascade. It shows the intrinsic pathway (XII → XIIa → XI → XIa → IX → IXa) and the extrinsic pathway (VII → VIIa). Both pathways converge on the activation of Factor X to Xa. Factor Xa, along with Factor Va, converts Prothrombin (II) to Thrombin (IIa). Thrombin (IIa) then activates Factor V to Va and Factor XIII to XIIIa. Thrombin also activates Factor XI to XIa. Finally, XIIIa cross-links fibrin to form cross-linked fibrin.</p>	<p>Diamo un'occhiata alla cascata della coagulazione classica. Il lato intrinseco che vediamo qui inizia con i fattori che attivano il contatto, ovvero callicreina, precallicreina e FXIIa. Anche in questo caso, questo non è il modo in cui avviene la coagulazione in vivo, a meno che nel corpo non sia presente una superficie artificiale, come ad esempio una valvola cardiaca o un catetere.</p> <p>Il FXIIa attiva il FXI, che a sua volta attiva il FIXa.</p> <p>Il FVIIIa viene coinvolto come cofattore per il FIXa, per convertire X in Xa.</p> <p>Il FVa è un cofattore del FXa, che porta alla trasformazione della protrombina in trombina.</p> <p>Questa quindi converte il fibrinogeno in fibrina, creando il coagulo di fibrina.</p> <p>La trombina attiva anche il FXIII, di cui parleremo meglio più avanti.</p> <p>Il FXIII attivato reticola il coagulo di fibrina, rendendolo più resistente alla fibrinolisi.</p> <p>Quindi abbiamo la via estrinseca, il FVII, il fattore tissutale, che attiva il VII in VIIa, che a sua volta attiva X in Xa, che converte la protrombina in trombina.</p>

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

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

		<p>Anche qui, questa è la cascata di coagulazione classica. La reazione PTT si riferisce essenzialmente alla via intrinseca che abbiamo visto prima. I fattori VIII, IX, XI e XII sono i fattori di contatto, il PT riguarda il FVII, e la via comune che parte dal FX influisce sia sul PT che sul PTT.</p>
<p>15</p>	<p>Physiologic Coagulation</p> 	<p>Ma cosa succede a livello fisiologico? Quando si verifica una rottura dell'endotelio, il fattore tissutale si trova nello spazio subendoteliale. Attiva il FVII in VIIa, che converte il X in Xa.</p> <p>Abbiamo quindi una conversione della protrombina in trombina, in misura ridotta. La trombina agisce soprattutto per attivare i cofattori FVIII e FV.</p> <p>Ciò che non è presente nella cascata della coagulazione classica è il fatto che il FVIIa attiva e converte il FIX in IXa: questa è una differenza fondamentale tra la cascata coagulativa classica e la coagulazione fisiologica, che dovete tenere a mente.</p> <p>Per il resto, il fattore VIIIa che si attiva come cofattore per IXa e il fattore Va che si attiva come cofattore per Xa sono evidenziati in giallo poiché viene generata una grande quantità di FXa e quindi una grande quantità di trombina, che in pratica esplose. Analizzeremo altri aspetti analoghi nelle prossime diapositive.</p> <p>Il resto è simile a quanto abbiamo già visto prima.</p>

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

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

<p>16</p>		<p>Nelle situazioni di stress – come potete vedere ho introdotto il FXIa – i In realtà, il FXI non è necessario per la coagulazione fisiologica, però in condizioni di stress, come nel caso di interventi chirurgici o traumi, il FXIa, attivato dalla trombina, può convertire una maggiore quantità di fattore IX in IXa.</p> <p>Forse è per questo motivo che in condizioni di carenza del FXI la tendenza al sanguinamento si manifesta solo in caso di traumi o interventi chirurgici, mentre in condizioni normali i pazienti con carenza di FXI non sanguinano in modo eccessivo nel corso della giornata. Il motivo è spiegato qui.</p>
<p>17</p>		<p>Ma ora analizzeremo questo aspetto da un altro punto di vista. Anche in questo caso, le reazioni sono sempre quelle che ho descritto in precedenza: fattore tissutale VIIa, conversione del fattore X in Xa e generazione di una piccola quantità di trombina. Questa trombina quindi attiva le piastrine, attiva il fattore VIII in VIIIa e il fattore V in Va.</p> <p>In questa reazione, la tenasi intrinseca, ovvero FIXa e VIIIa, e il complesso protrombinasi Xa e Va portano alla fase di propagazione, in cui viene generata una grande quantità di trombina, per poi convertire un notevole quantitativo di fibrinogeno in fibrina.</p> <p>Questo quindi è un altro modo di vedere la coagulazione fisiologica.</p>

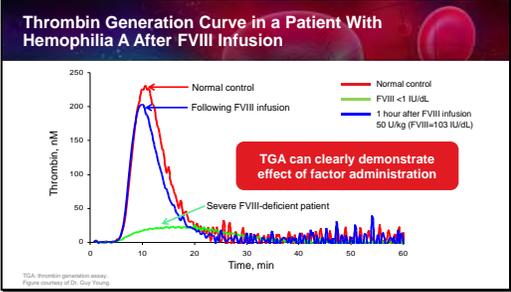
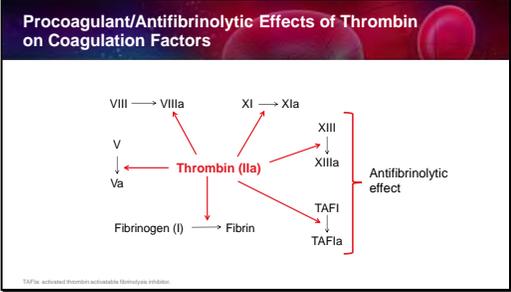
Cambiamento degli obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

<p>18</p>		<p>Cosa succede in assenza del FVIII o FIX? Non c'è la fase di propagazione. C'è la fase di iniziazione, ma non quella di propagazione, per cui la quantità di trombina generata è molto minore, motivo per cui i pazienti affetti da emofilia subiscono sanguinamenti.</p>
<p>19</p>		<p>Un altro modo per analizzare questo aspetto consiste nell'utilizzare un dispositivo per la determinazione della generazione di trombina, che misura la generazione di tale sostanza nel tempo. In pratica si tratta di un kit di quelli utilizzati per i test di laboratorio.</p> <p>Qui abbiamo il campione di controllo e diversi parametri. C'è un certo ritardo, perché ci vogliono alcuni minuti perché avvenga il tutto. Se vi è mai capitato di tagliarvi o sanguinare, saprete che il fenomeno non si arresta all'istante: queste reazioni richiedono alcuni minuti.</p> <p>Abbiamo quindi un momento di picco di generazione della trombina, ossia un momento in cui il quantitativo di trombina è massimo. E poi c'è il tempo necessario per raggiungere il picco. E poi, aspetto importante, c'è l'area sottesa alla curva, detta potenziale endogeno di trombina, che è la quantità totale di trombina generata in questa reazione.</p>
<p>20</p>		<p>Ma se osserviamo il paziente emofiliaco, vediamo uno scenario molto diverso: c'è ancora il tempo di ritardo, che potrebbe essere leggermente più lungo, ma l'elemento fondamentale non è il tempo al picco, bensì il picco della generazione della trombina. Qui abbiamo la normalità e qui l'emofilia. E, ovviamente, l'area sottesa alla curva, che è piuttosto estesa qui, ma nel paziente emofiliaco è quasi inesistente.</p>

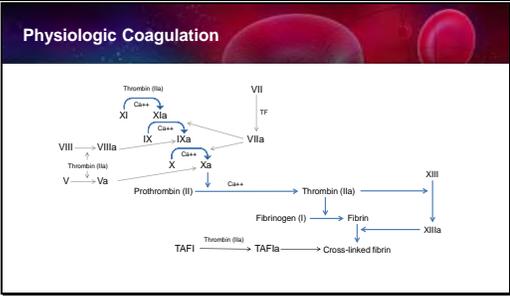
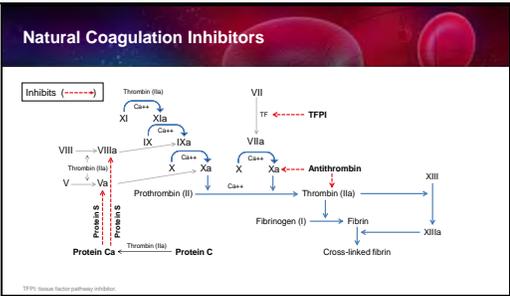
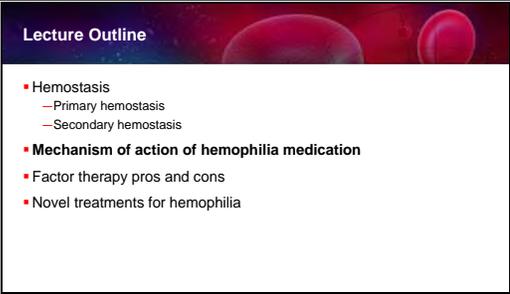
Cambiamento degli obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

		<p>Quindi, in sostanza, l'emofilia è una malattia causata dalla mancata generazione di trombina, che è il motivo per cui gli emofilici subiscono emorragie .</p>
<p>21</p>		<p>Prendiamo in esame un paziente emofilico, qui vediamo il controllo normale, in rosso, e il paziente emofilico, in verde. Se somministriamo il FVIII portandolo a un livello sostanzialmente normale, la curva di generazione della trombina torna alla normalità.</p> <p>Quindi, la sostituzione del fattore consente la formazione della trombina, a patto di somministrare una quantità corretta o sufficiente di tale fattore.</p> <p>Tutto questo rappresenta lo scenario che sta dietro all'emofilia. Ma ciò che voglio farvi capire è che la trombina è un componente essenziale, e che la generazione di trombina è un metodo fondamentale per misurare gli effetti.</p>
<p>22</p>		<p>Anche qui, la trombina è l'enzima fondamentale della cascata della coagulazione, che attiva i fattori FVIII e FV nelle rispettive forme attivate. Questi sono i cofattori chiave che consentono di accelerare la formazione di una maggiore quantità di trombina, creando un effetto di feedback positivo.</p> <p>Ciò determina anche l'attivazione del FXI nel caso in cui occorra produrre una quantità molto elevata di trombina, e la conversione del fibrinogeno in fibrina e del FXIII in XIIIa.</p> <p>E poi, prima non ho citato questa proteina, l'inibitore della fibrinolisi attivabile dalla trombina, che fa esattamente ciò che dice il suo nome: viene attivato dalla trombina e inibisce la fibrinolisi. E questo attiva quello.</p>

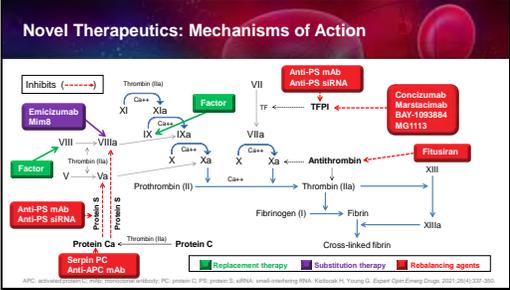
Cambiamento degli obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

		<p>Questo è l'effetto antifibrinolitico della trombina, poiché sia il FXIII attivato che la fibrina che TAFI inibiscono la via fibrinolitica e consentono la formazione di un coagulo più stabile con la trombina.</p>
<p>23</p>		<p>Torniamo ora alla coagulazione fisiologica. Adesso dobbiamo esaminare gli inibitori della coagulazione.</p>
<p>24</p>		<p>La linea tratteggiata indica gli inibitori. Abbiamo un inibitore della via del fattore tissutale, chiamato esattamente così.</p> <p>Poi abbiamo l'antitrombina, che, come dice la parola stessa, inibisce la trombina, oltre ad avere un effetto significativo sul fattore Xa. In realtà produce effetti anche sulle altre proteine della coagulazione, ma l'azione principale dell'antitrombina è quella di inibire la trombina nel fattore Xa.</p> <p>Abbiamo il sistema della proteina C e della proteina S, che hanno il compito di inattivare i fattori Va e VIIIa.</p> <p>Questi sono i principali regolatori del sistema di coagulazione.</p>
<p>25</p>	 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemostasis <ul style="list-style-type: none"> – Primary hemostasis – Secondary hemostasis ▪ Mechanism of action of hemophilia medication ▪ Factor therapy pros and cons ▪ Novel treatments for hemophilia 	

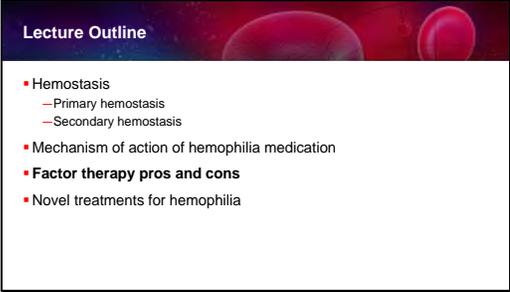
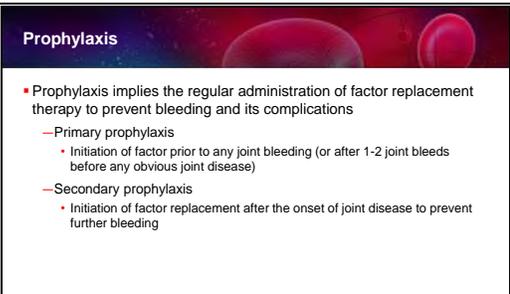
Cambiamento degli obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

<p>26</p>		<p>Adesso daremo un'occhiata al meccanismo d'azione dei farmaci per l'emofilia. Anche in questo caso utilizzerò la cascata della coagulazione. In verde è indicata la terapia sostitutiva – replacement therapy in inglese –, in viola quella che io chiamo “substitution therapy” e in rosso avete gli agenti riequilibranti. Torneremo su questo termine più avanti.</p> <p>Ovviamente, la terapia sostitutiva prevede l’infusione del fattore di cui il paziente è carente, FXIII o FIX a seconda dei casi.</p> <p>Substitution therapy: finora abbiamo usato l'emicizumab, e poi c’è un altro anticorpo bispecifico in via di sviluppo, ora in fase di sperimentazione clinica, chiamato Mim8, che agisce come il FXIII attivato.</p> <p>Poi abbiamo gli agenti riequilibranti: fitusiran, di cui parleremo a lungo, che inibisce l'antitrombina.</p> <p>Ci sono anche degli inibitori dell’inibitore della via del fattore tissutale. Li ho elencati qui. Per vostra informazione, il prodotto della Bayer non è più in sviluppo.</p> <p>Poi abbiamo delle molecole mirate all’inibizione della proteina C attivata, in particolare SerpinPC, anch'essa in fase di sperimentazione clinica sull'uomo.</p> <p>Poi ci sono anche altri farmaci potenzialmente in via di sviluppo, ma non ancora in fase di sperimentazione clinica, che sono mirati a inibire la proteina S, ottenendo un impatto sulla proteina S e sull'inibitore della via del fattore tissutale.</p>
-----------	---	---

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

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

27	 <p>Lecture Outline</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Hemostasis<ul style="list-style-type: none">– Primary hemostasis– Secondary hemostasis▪ Mechanism of action of hemophilia medication▪ Factor therapy pros and cons▪ Novel treatments for hemophilia	<p>Ora daremo un'occhiata alla terapia dei fattori, che esiste già da molto tempo e probabilmente viene ancora molto usata per i nostri pazienti.</p>
28	 <p>Prophylaxis</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Prophylaxis implies the regular administration of factor replacement therapy to prevent bleeding and its complications<ul style="list-style-type: none">– Primary prophylaxis<ul style="list-style-type: none">• Initiation of factor prior to any joint bleeding (or after 1-2 joint bleeds before any obvious joint disease)– Secondary prophylaxis<ul style="list-style-type: none">• Initiation of factor replacement after the onset of joint disease to prevent further bleeding	<p>Innanzitutto diamo qualche definizione:</p> <p>Per profilassi si intende la somministrazione regolare della terapia sostitutiva dei fattori per la prevenzione delle emorragie e delle relative complicanze, anche se secondo me questo termine è adatto anche alle terapie non basate sui fattori. La profilassi in sostanza ha lo scopo di prevenire le emorragie.</p> <p>Per profilassi primaria si intende l'inizio della terapia con i fattori, o – come dicevo – anche non basata sui fattori, prima di qualsiasi emorragia articolare o almeno dopo 1 o 2 emorragie articolari prima che si sviluppino patologie articolari evidenti.</p> <p>La profilassi secondaria consiste nell'avvio della terapia sostitutiva dei fattori in seguito all'insorgenza di una malattia articolare nei pazienti, ad esempio con articolazioni bersaglio. Ciò – almeno negli Stati Uniti – in genere viene fatto solo per i pazienti immigrati che non hanno accesso alla terapia con i fattori o alla terapia per l'emofilia e sono già affetti da malattia articolare.</p>

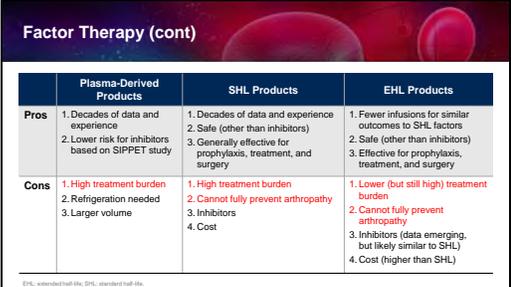
Cambiamento degli obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

29	<p>Current Factor Therapy</p> <table border="0"><tr><td>Pros</td><td>Cons</td></tr><tr><td><ul style="list-style-type: none">▪ Replacing what is missing▪ Long history of use▪ Safe (except inhibitor risk)▪ Peak levels are in normal range▪ Can give extra doses▪ Same product to treat bleeds</td><td><ul style="list-style-type: none">▪ Must be given as an IV▪ 2-4 times/week for FVIII▪ 1 per week/2 weeks for FIX▪ Difficult to adhere▪ Many kids need ports▪ Factor levels fluctuate▪ Trough levels lead to bleed risk</td></tr></table>	Pros	Cons	<ul style="list-style-type: none">▪ Replacing what is missing▪ Long history of use▪ Safe (except inhibitor risk)▪ Peak levels are in normal range▪ Can give extra doses▪ Same product to treat bleeds	<ul style="list-style-type: none">▪ Must be given as an IV▪ 2-4 times/week for FVIII▪ 1 per week/2 weeks for FIX▪ Difficult to adhere▪ Many kids need ports▪ Factor levels fluctuate▪ Trough levels lead to bleed risk	<p>Vediamo ora i pro e contro della terapia con i fattori. Analizzeremo alcuni di questi elementi nelle prossime diapositive.</p> <p>Innanzitutto, un grande vantaggio è che si va a sostituire esattamente ciò che è carente, il che è sensato per una malattia legata a una carenza enzimatica. In sostanza si va a sostituire la proteina mancante.</p> <p>Abbiamo una lunga tradizione di utilizzo che risale a diversi decenni fa: sono passati 30 anni dall'autorizzazione della prima terapia con un fattore ricombinante, di cui quest'anno cade l'anniversario. Quindi è passato molto tempo, 3 decenni, da quando abbiamo avuto a disposizione i fattori VIII ricombinanti, e ancor di più dalla produzione dei fattori VIII ricavati dal plasma.</p> <p>Si tratta di metodi sostanzialmente molto sicuri, a parte il rischio di sviluppo di inibitori, che continua a essere una complicanza della terapia con i fattori. Ma, a parte questo, non hanno altri effetti collaterali e ci permettono di portare i livelli di picco nell'intervallo di normalità. Quindi, se vogliamo portare un paziente a un livello elevato, possiamo infondergli la dose corretta: così otterremo un livello di picco nella norma, ad esempio per eseguire qualche tipo di attività o un intervento chirurgico o altro. E poi, c'è sempre la possibilità di somministrare delle dosi extra. Così, se a un paziente viene somministrata una dose ogni due giorni, o due volte a settimana, e deve svolgere una qualche attività o sottoporsi a un intervento, gli si può somministrare una dose extra.</p> <p>E poi si può usare lo stesso prodotto per il trattamento delle emorragie, quando si</p>
Pros	Cons					
<ul style="list-style-type: none">▪ Replacing what is missing▪ Long history of use▪ Safe (except inhibitor risk)▪ Peak levels are in normal range▪ Can give extra doses▪ Same product to treat bleeds	<ul style="list-style-type: none">▪ Must be given as an IV▪ 2-4 times/week for FVIII▪ 1 per week/2 weeks for FIX▪ Difficult to adhere▪ Many kids need ports▪ Factor levels fluctuate▪ Trough levels lead to bleed risk					

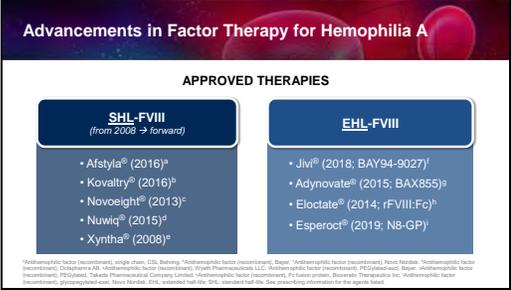
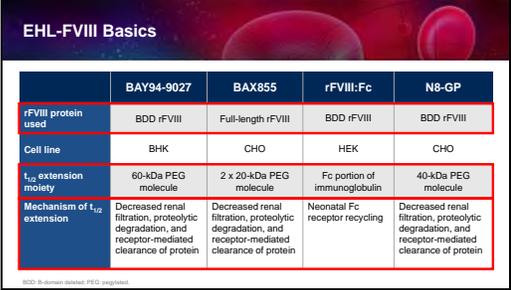
Cambiamento degli obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

		<p>verificano. Il che è anche un vantaggio dal punto di vista della semplicità.</p> <p>Tuttavia, esiste un aspetto negativo: tutte le terapie sostitutive dei fattori vengono somministrate per via endovenosa. Il FVIII generalmente viene somministrato da 2 a 4 volte a settimana, a seconda del prodotto utilizzato.</p> <p>Il FIX viene somministrato una volta alla settimana o ogni 2 settimane per il FIX a emivita prolungata, probabilmente due volte a settimana per il FIX a emivita standard.</p> <p>L'aderenza è notoriamente difficile, quindi prenderemo in esame questo aspetto.</p> <p>I bambini hanno spesso bisogno di cateteri, poiché è impossibile eseguire iniezioni ripetute nel tempo. Parleremo di questo aspetto a proposito del carico del trattamento, che è molto elevato.</p> <p>I livelli dei fattori sono molto variabili: abbiamo un picco, poi una valle, poi un altro picco e un'altra valle. E i livelli di valle sono associati a un aumento del rischio di emorragia.</p>												
30	 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Plasma-Derived Products</th> <th>SHL Products</th> <th>EHL Products</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pros</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 1. Decades of data and experience 2. Lower risk for inhibitors based on SIPPET study </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 1. Decades of data and experience 2. Safe (other than inhibitors) 3. Generally effective for prophylaxis, treatment, and surgery </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 1. Fewer infusions for similar outcomes to SHL factors 2. Safe (other than inhibitors) 3. Effective for prophylaxis, treatment, and surgery </td> </tr> <tr> <td>Cons</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 1. High treatment burden 2. Refrigeration needed 3. Larger volume </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 1. High treatment burden 2. Cannot fully prevent arthropathy 3. Inhibitors 4. Cost </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 1. Lower (but still high) treatment burden 2. Cannot fully prevent arthropathy 3. Inhibitors (data emerging, but likely similar to SHL) 4. Cost (higher than SHL) </td> </tr> </tbody> </table>		Plasma-Derived Products	SHL Products	EHL Products	Pros	<ul style="list-style-type: none"> 1. Decades of data and experience 2. Lower risk for inhibitors based on SIPPET study 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Decades of data and experience 2. Safe (other than inhibitors) 3. Generally effective for prophylaxis, treatment, and surgery 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Fewer infusions for similar outcomes to SHL factors 2. Safe (other than inhibitors) 3. Effective for prophylaxis, treatment, and surgery 	Cons	<ul style="list-style-type: none"> 1. High treatment burden 2. Refrigeration needed 3. Larger volume 	<ul style="list-style-type: none"> 1. High treatment burden 2. Cannot fully prevent arthropathy 3. Inhibitors 4. Cost 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Lower (but still high) treatment burden 2. Cannot fully prevent arthropathy 3. Inhibitors (data emerging, but likely similar to SHL) 4. Cost (higher than SHL) 	<p>Sono ancora in circolazione dei prodotti derivati dal plasma. Alcuni li utilizzano ancora per la prevenzione degli inibitori sulla base dello studio SIPPET, ma la stragrande maggioranza ormai è passata a fattori FVIII ricombinanti.</p> <p>Esistono prodotti con emivita standard ed estesa che sono tutti associati a un carico elevato del trattamento, aspetto di cui parleremo in seguito. Inoltre, i prodotti a emivita standard, e probabilmente anche quelli a emivita estesa (EHL) non possono prevenire completamente l'artropatia. Vi</p>
	Plasma-Derived Products	SHL Products	EHL Products											
Pros	<ul style="list-style-type: none"> 1. Decades of data and experience 2. Lower risk for inhibitors based on SIPPET study 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Decades of data and experience 2. Safe (other than inhibitors) 3. Generally effective for prophylaxis, treatment, and surgery 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Fewer infusions for similar outcomes to SHL factors 2. Safe (other than inhibitors) 3. Effective for prophylaxis, treatment, and surgery 											
Cons	<ul style="list-style-type: none"> 1. High treatment burden 2. Refrigeration needed 3. Larger volume 	<ul style="list-style-type: none"> 1. High treatment burden 2. Cannot fully prevent arthropathy 3. Inhibitors 4. Cost 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Lower (but still high) treatment burden 2. Cannot fully prevent arthropathy 3. Inhibitors (data emerging, but likely similar to SHL) 4. Cost (higher than SHL) 											

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

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

		<p>spiegherò il significato di questo aspetto tra un paio di diapositive.</p> <p>Gli EHL sono associati a un carico inferiore del trattamento, ma comunque piuttosto elevato poiché di norma prevedono due somministrazioni alla settimana o una ogni 4 giorni. Si tratta quindi ancora di diverse infusioni al mese.</p>																									
31	 <p>Advancements in Factor Therapy for Hemophilia A</p> <p>APPROVED THERAPIES</p> <p>SHL-FVIII (from 2008 → forward)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Afstylia® (2016)^a • Kovaltry® (2016)^b • NovoEight® (2013)^c • Nuwiq® (2015)^d • Xyntha® (2008)^e <p>EHL-FVIII</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jivi® (2018; BAY94-9027)^f • Adynovate® (2015; BAX855)^g • Eloctate® (2014; rFVIII:Fc)^h • Esperoct® (2019; N8-GP)ⁱ <p><small>^aShimadzu; ^bNovartis; ^cNovartis; ^dNovartis; ^eNovartis; ^fBayer; ^gNovartis; ^hNovartis; ⁱNovartis</small></p>	<p>Qui sono riportate solo alcune delle terapie autorizzate: questo è l'elenco delle terapie a emivita standard autorizzate dal 2008 in avanti. Ovviamente, mancano alcuni prodotti ancora in circolazione, come ad esempio Advate e Kogenate (entrambi fattori antiemofilici [ricombinanti]), anche se Kogenate sarà presto fuori produzione.</p> <p>E qui c'è un elenco dei prodotti EHL in circolazione con i relativi 4 nomi commerciali (i generici sono tra parentesi).</p>																									
32	 <p>EHL-FVIII Basics</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>BAY94-9027</th> <th>BAX855</th> <th>rFVIII:Fc</th> <th>N8-GP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>rFVIII protein used</td> <td>BDD rFVIII</td> <td>Full-length rFVIII</td> <td>BDD rFVIII</td> <td>BDD rFVIII</td> </tr> <tr> <td>Cell line</td> <td>BHK</td> <td>CHO</td> <td>HEK</td> <td>CHO</td> </tr> <tr> <td>$t_{1/2}$ extension moiety</td> <td>60-kDa PEG molecule</td> <td>2 x 20-kDa PEG molecule</td> <td>Fc portion of immunoglobulin</td> <td>40-kDa PEG molecule</td> </tr> <tr> <td>Mechanism of $t_{1/2}$ extension</td> <td>Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein</td> <td>Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein</td> <td>Neonatal Fc receptor recycling</td> <td>Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>BDD: B-domain deleted; PEG: polyethylene glycol</small></p>		BAY94-9027	BAX855	rFVIII:Fc	N8-GP	rFVIII protein used	BDD rFVIII	Full-length rFVIII	BDD rFVIII	BDD rFVIII	Cell line	BHK	CHO	HEK	CHO	$t_{1/2}$ extension moiety	60-kDa PEG molecule	2 x 20-kDa PEG molecule	Fc portion of immunoglobulin	40-kDa PEG molecule	Mechanism of $t_{1/2}$ extension	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein	Neonatal Fc receptor recycling	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein	<p>Qui sono elencati i nomi degli EHL. Abbiamo già indicato i nomi commerciali, sono Jivi, Adynovate, Eloctate ed Esperoct, da sinistra a destra guardando la diapositiva.</p> <p>Potete vedere la proteina utilizzata: gran parte di essi utilizza proteine con delezione del dominio B. Tre vengono PEGilate utilizzando diversi tipi di frazioni PEG, mentre uno è un prodotto di fusione Fc. Esiste un meccanismo di estensione dell'emivita: uno di essi utilizza il riciclo del recettore Fc neonatale, mentre gli altri sostanzialmente determinano una diminuzione della filtrazione renale attraverso le frazioni PEG.</p>
	BAY94-9027	BAX855	rFVIII:Fc	N8-GP																							
rFVIII protein used	BDD rFVIII	Full-length rFVIII	BDD rFVIII	BDD rFVIII																							
Cell line	BHK	CHO	HEK	CHO																							
$t_{1/2}$ extension moiety	60-kDa PEG molecule	2 x 20-kDa PEG molecule	Fc portion of immunoglobulin	40-kDa PEG molecule																							
Mechanism of $t_{1/2}$ extension	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein	Neonatal Fc receptor recycling	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein																							

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

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

<p>33</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>Fc 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 Fc 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	Fc 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 Fc extension	FcRn recycling	FcRn recycling	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein	<p>Per quanto riguarda il fattore IX ricombinante, abbiamo il prodotto standard, il FIX ricombinante in alto. Poi c'è il FIX-Fc ricombinante, in commercio come Alprolix, la proteina ricombinante di fusione dal fattore IX della coagulazione, o FP, in commercio come Idelvion, e N9-GP, in commercio come Rebinyn.</p> <p>Come potete vedere, questi 3 FIX a emivita prolungata utilizzano tecnologie diverse: il primo usa la fusione Fc, simile alla Fc del FVIII, la seconda usa la fusione di un'albumina con il FIX ricombinante e la terza si basa sulla PEGilazione.</p>								
	rFIX-Fc	rFIX-FP	N9-GP																															
FIX protein	Non-modified	Non-modified	Non-modified																															
Fc 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 Fc extension	FcRn recycling	FcRn recycling	Decreased renal filtration, proteolytic degradation, and receptor-mediated clearance of protein																															
<p>34</p>	<p>Joint Score vs Years (0-30). Lines represent PS ankles, PS knees, PS elbows, GS ankles, GS knees, and GS elbows. A red arrow points to the PS ankles line, indicating early joint damage.</p>	<p>Ma cosa intendevo prima, quando dicevo che i prodotti a base di fattori non prevenivano necessariamente le malattie articolari a lungo termine? Uno studio condotto in Germania ha preso in considerazione pazienti nei primi 10 anni di terapia che ricevono una profilassi valida ed efficace.</p> <p>Nell'arco di decenni, come evidenziato nel riquadro dai dati effettivamente raccolti e dalle proiezioni, i punteggi relativi alle articolazioni peggiorano nel tempo. PS sta per Pettersson score, che è un punteggio radiologico. GS sta per Gilbert Score, che è un punteggio ortopedico. Le ginocchia, i gomiti e le caviglie peggiorano nel tempo, anche se questi pazienti si sono sottoposti a una profilassi intensiva.</p>																																
<p>35</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>JOS Entry eMRI</th> <th>JOS-EH eMRI</th> <th>JOS-C Entry eMRI</th> <th>JOS-C-EH eMRI</th> <th>JOS-EH CPJAS</th> <th>JOS-C Entry CPJAS</th> <th>JOS-C-EH CPJAS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean age, y</td> <td>1.5</td> <td>6.1</td> <td>13.8</td> <td>18.01</td> <td>6.0</td> <td>14.1</td> <td>18.1</td> </tr> <tr> <td>Early prophylaxis</td> <td>0.4 (0.0)</td> <td>1.0 (0.2)</td> <td>2.3 (0.2)</td> <td>1.0 (0.0)</td> <td>1.8 (1.2)</td> <td>2.4 (1.5)</td> <td>2.6 (1.6)</td> </tr> <tr> <td>Delayed prophylaxis</td> <td>1.2 (1.0)</td> <td>3.0 (4.1)</td> <td>3.8 (3.7)</td> <td>2.0 (1.8)</td> <td>2.7 (1.8)</td> <td>3.2 (2.2)</td> <td>2.8 (1.8)</td> </tr> </tbody> </table>		JOS Entry eMRI	JOS-EH eMRI	JOS-C Entry eMRI	JOS-C-EH eMRI	JOS-EH CPJAS	JOS-C Entry CPJAS	JOS-C-EH CPJAS	Mean age, y	1.5	6.1	13.8	18.01	6.0	14.1	18.1	Early prophylaxis	0.4 (0.0)	1.0 (0.2)	2.3 (0.2)	1.0 (0.0)	1.8 (1.2)	2.4 (1.5)	2.6 (1.6)	Delayed prophylaxis	1.2 (1.0)	3.0 (4.1)	3.8 (3.7)	2.0 (1.8)	2.7 (1.8)	3.2 (2.2)	2.8 (1.8)	<p>Anche in questo caso, come dimostra molto bene il Joint Outcomes Study Continuation, o JOSc, abbiamo il punteggio articolare sulla sinistra, quello della risonanza magnetica e quello dell'esame obiettivo articolare. Si tratta di sistemi di valutazione un po' diversi da quelli analizzati in precedenza.</p>
	JOS Entry eMRI	JOS-EH eMRI	JOS-C Entry eMRI	JOS-C-EH eMRI	JOS-EH CPJAS	JOS-C Entry CPJAS	JOS-C-EH CPJAS																											
Mean age, y	1.5	6.1	13.8	18.01	6.0	14.1	18.1																											
Early prophylaxis	0.4 (0.0)	1.0 (0.2)	2.3 (0.2)	1.0 (0.0)	1.8 (1.2)	2.4 (1.5)	2.6 (1.6)																											
Delayed prophylaxis	1.2 (1.0)	3.0 (4.1)	3.8 (3.7)	2.0 (1.8)	2.7 (1.8)	3.2 (2.2)	2.8 (1.8)																											

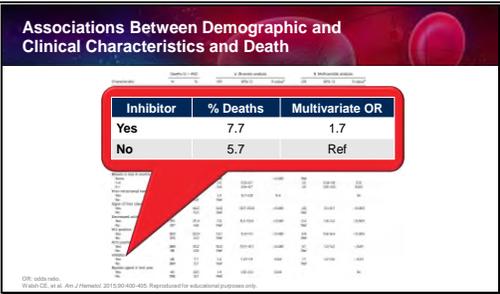
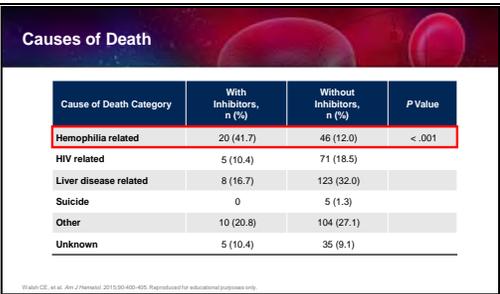
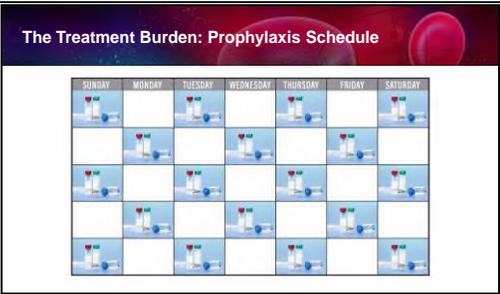
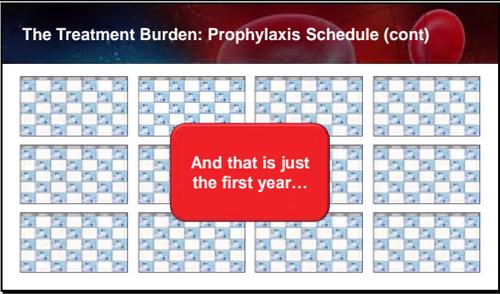
Cambiamento degli obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

<p>36</p>		<p>Come potete vedere, i pazienti, anche se hanno iniziato precocemente la profilassi, presentano un peggioramento dei punteggi della risonanza magnetica articolare e dei punteggi degli esami obiettivi nel tempo.</p>																								
<p>37</p>		<p>Osservando le età qui in basso, possiamo vedere che si tratta di pazienti arruolati nel Joint Outcomes Study all'età di un anno e mezzo, che sono entrati nel Joint Outcome Study Continuation a 13 anni e ne sono usciti a 18 anni.</p>																								
<p>38</p>		<p>Si tratta dunque di pazienti giovani, tra la fine dell'infanzia e l'inizio della vita adulta, e come potete vedere, la malattia articolare peggiora nel corso di tutta l'infanzia, anche nei pazienti che hanno iniziato precocemente la profilassi.</p>																								
<p>39</p>		<p>Era questo che intendevo: la terapia con i fattori della coagulazione non sembra prevenire i danni articolari a lungo termine, perlomeno con le terapie basate sui fattori attuali. Tutti questi pazienti erano trattati con fattori VIII a emivita standard.</p>																								
<p>40</p>	<p>Physical Functioning^a</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Character</th> <th>Patients, n (%)</th> <th>Decreased Activity</th> <th>>11 Days Lost From Work or School</th> <th>Use of Cane/ Crutches/Walker</th> <th>Use of Wheelchair</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Inhibitor</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>5,519 (86.0)</td> <td>11.0 (<.001)</td> <td>4.4 (<.001)</td> <td>13.4 (<.001)</td> <td>3.4 (<.001)</td> </tr> <tr> <td>Yes</td> <td>901 (14.0)</td> <td>25.4</td> <td>12.3</td> <td>23.1</td> <td>12.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>Patients with inhibitors have worse physical functioning</p> <p><small>^aValues are % with significant P values in parentheses when appropriate, unless otherwise indicated. Modified from: Le et al. <i>Blood</i>. 2010;115:4481-4490. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Character	Patients, n (%)	Decreased Activity	>11 Days Lost From Work or School	Use of Cane/ Crutches/Walker	Use of Wheelchair	Inhibitor						No	5,519 (86.0)	11.0 (<.001)	4.4 (<.001)	13.4 (<.001)	3.4 (<.001)	Yes	901 (14.0)	25.4	12.3	23.1	12.9	<p>Cosa succede ai pazienti che presentano inibitori? Sappiamo che sono quelli che hanno gli esiti peggiori. Qui vediamo il funzionamento fisico: nella riga in basso troviamo i pazienti con inibitori, che hanno un'attività più ridotta, saltano più spesso la scuola, ricorrono più frequentemente ad ausili e alle sedie a rotelle. Storicamente</p>
Character	Patients, n (%)	Decreased Activity	>11 Days Lost From Work or School	Use of Cane/ Crutches/Walker	Use of Wheelchair																					
Inhibitor																										
No	5,519 (86.0)	11.0 (<.001)	4.4 (<.001)	13.4 (<.001)	3.4 (<.001)																					
Yes	901 (14.0)	25.4	12.3	23.1	12.9																					

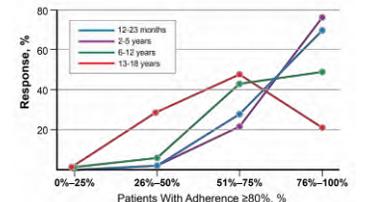
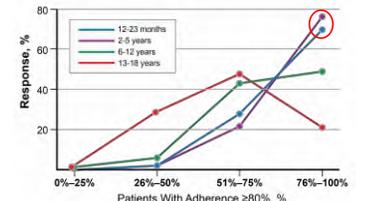
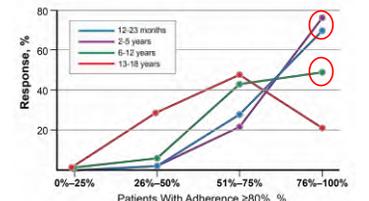
Cambiamento degli obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

		<p>sappiamo che i pazienti con inibitori sono quelli che soffrono di più.</p>																												
41	 <table border="1" data-bbox="391 554 688 632"> <thead> <tr> <th>Inhibitor</th> <th>% Deaths</th> <th>Multivariate OR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Yes</td> <td>7.7</td> <td>1.7</td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>5.7</td> <td>Ref</td> </tr> </tbody> </table>	Inhibitor	% Deaths	Multivariate OR	Yes	7.7	1.7	No	5.7	Ref	<p>Inoltre, sappiamo anche che hanno una mortalità più elevata. Questo dato è tratto da uno studio dei CDC, secondo il quale la mortalità di questi pazienti è 1,7 volte superiore a quella dei pazienti affetti da emofilia che non presentano inibitori. Non si tratta di un confronto con la popolazione generale, ma tra i pazienti con e senza inibitori. Il rischio di morte è superiore del 70%.</p>																			
Inhibitor	% Deaths	Multivariate OR																												
Yes	7.7	1.7																												
No	5.7	Ref																												
42	 <table border="1" data-bbox="337 953 743 1125"> <thead> <tr> <th>Cause of Death Category</th> <th>With Inhibitors, n (%)</th> <th>Without Inhibitors, n (%)</th> <th>P Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hemophilia related</td> <td>20 (41.7)</td> <td>46 (12.0)</td> <td>< .001</td> </tr> <tr> <td>HIV related</td> <td>5 (10.4)</td> <td>71 (18.5)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Liver disease related</td> <td>8 (16.7)</td> <td>123 (32.0)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Suicide</td> <td>0</td> <td>5 (1.3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td>10 (20.8)</td> <td>104 (27.1)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Unknown</td> <td>5 (10.4)</td> <td>35 (9.1)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Cause of Death Category	With Inhibitors, n (%)	Without Inhibitors, n (%)	P Value	Hemophilia related	20 (41.7)	46 (12.0)	< .001	HIV related	5 (10.4)	71 (18.5)		Liver disease related	8 (16.7)	123 (32.0)		Suicide	0	5 (1.3)		Other	10 (20.8)	104 (27.1)		Unknown	5 (10.4)	35 (9.1)		<p>In caso di morte, analizzando i pazienti con inibitori rispetto a quelli che non presentano inibitori, la causa di morte è molto più probabilmente legata all'emofilia, ovvero all'emorragia, rispetto ai pazienti senza inibitori, che muoiono più comunemente per altre cause.</p>
Cause of Death Category	With Inhibitors, n (%)	Without Inhibitors, n (%)	P Value																											
Hemophilia related	20 (41.7)	46 (12.0)	< .001																											
HIV related	5 (10.4)	71 (18.5)																												
Liver disease related	8 (16.7)	123 (32.0)																												
Suicide	0	5 (1.3)																												
Other	10 (20.8)	104 (27.1)																												
Unknown	5 (10.4)	35 (9.1)																												
43		<p>E per quanto riguarda il carico del trattamento? Qui vediamo uno schema posologico a giorni alterni. Non tutti i pazienti seguono questo regime, ma per darvi un'idea di quale sia il carico del trattamento, supponiamo che questo sia un mese.</p>																												
44		<p>E questo equivale a 1 anno di iniezioni. Anche con l'emivita prolungata, in caso di somministrazione due volte a settimana o ogni 4 giorni, una frequenza di due volte a settimana richiede 104 infusioni all'anno. Con una somministrazione ogni 4 giorni otterremo 91/92 infusioni all'anno. Quindi sono ancora molte infusioni.</p> <p>Questo è ciò che intendo quando parlo di carico elevato del trattamento per le</p>																												

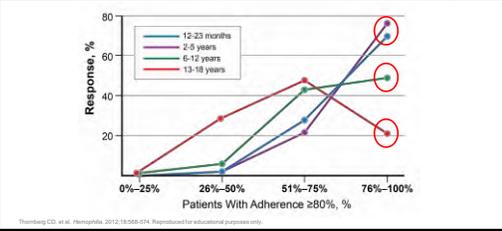
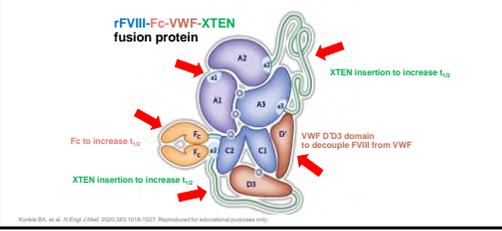
Cambiamento degli obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

		<p>terapie a base di fattori della coagulazione. Ma questo è solo il primo anno, e bisogna continuare anno dopo anno. Se si interrompe il trattamento in un qualsiasi momento, si va incontro a un'emorragia.</p>
45	<p>Prophylaxis Schedule With EHL FVIII</p> 	<p>Poi c'è anche il fattore a emivita prolungata, ad esempio con uno schema posologico di due volte a settimana, il che equivale a 104 infusioni all'anno, che sono meno di quelle del fattore a emivita standard, ma sono comunque tante.</p>
46	<p>Factor Infusions and Adherence</p> 	<p>Questo porta a una scarsa aderenza. Questo è uno studio della mia collega Courtney Thornberg, piuttosto vecchio, ma ancora un punto di riferimento per la valutazione dell'aderenza.</p>
47	<p>Factor Infusions and Adherence</p> 	<p>Come potete vedere, nei bambini più piccoli, indicati in blu e in viola, l'aderenza è piuttosto alta.</p>
48	<p>Factor Infusions and Adherence</p> 	<p>Quando si arriva in età scolare, l'aderenza inizia a diminuire.</p>

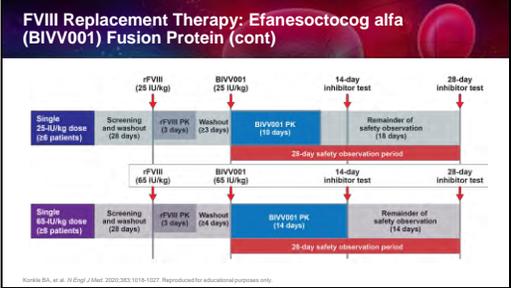
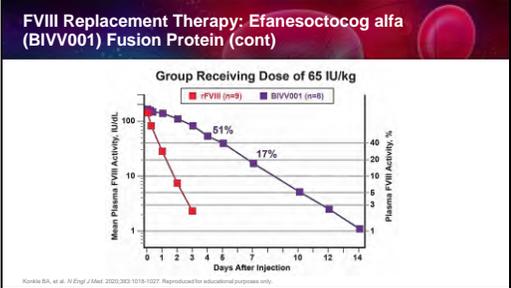
Cambiamento degli obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

49	<p>Factor Infusions and Adherence</p>  <p>Response, %</p> <p>Patients With Adherence \geq80%, %</p> <p>Legend: 12-23 months, 2-8 years, 9-12 years, 13-18 years</p>	<p>Negli adolescenti è notoriamente molto scarsa: il 20% ha dichiarato di aver saltato gran parte delle infusioni.</p>
50	<p>Lecture Outline</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemostasis <ul style="list-style-type: none"> – Primary hemostasis – Secondary hemostasis ▪ Mechanism of action of hemophilia medication ▪ Factor therapy pros and cons ▪ Novel treatments for hemophilia <ul style="list-style-type: none"> – Improving factor therapy <ul style="list-style-type: none"> • Non-factor therapy • Bispecific antibodies – Rebalancing agents 	<p>Passando ai nuovi trattamenti per l'emofilia, parleremo in primo luogo di ottimizzazione della terapia con i fattori della coagulazione, e in secondo luogo delle terapie non a base di fattori e a base di agenti riequilibranti.</p>
51	<p>Improving Factor Therapy</p> <p>Efanesoctocog alfa (BIVV001) is a novel experimental FVIII concentrate which aims:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ To reduce the treatment burden by offering a weekly infusion schedule ▪ Increase the trough levels 	<p>Per quanto riguarda l'ottimizzazione della terapia con i fattori, abbiamo una molecola denominata BIVV001, che oggi ha un nome generico, efanesoctocog alfa, noi la chiamiamo "EFA" per comodità.</p> <p>Si tratta di un nuovo concentrato di FVIII sperimentale che ha lo scopo sia di ridurre il carico del trattamento con un'infusione monosettimanale, sia di innalzare i livelli di valle e, quindi, di consentire di avere livelli di fattore più alti nell'arco dell'intera settimana.</p>
52	<p>FVIII Replacement Therapy: Efanesoctocog alfa (BIVV001) Fusion Protein</p>  <p>rFVIII-Fc-VWF-XTEN fusion protein</p> <p>XTEN insertion to increase $t_{1/2}$</p> <p>Fc to increase $t_{1/2}$</p> <p>VWF D'D3 domain to decouple FVIII from VWF</p> <p>XTEN insertion to increase $t_{1/2}$</p>	<p>Cos'è questa molecola? Si parte da un FVIII ottenuto con tecnica di fusione Fc, la molecola che ho presentato prima. Il colore viola/blu indica la molecola FVIII con i domini A1, A2, A3, C1 e C2 collegati a una proteina di fusione Fc. Questa aggiunge 2 parti:</p> <p>Una, indicata in marrone, è il dominio D'D3 del fattore von Willebrand, che blocca il sito di legame del VWF, per cui questa molecola non può legarsi a esso.</p>

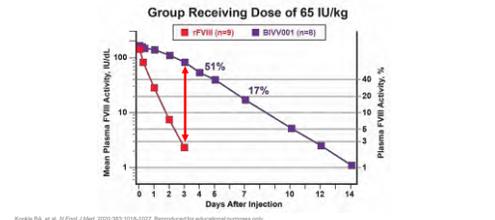
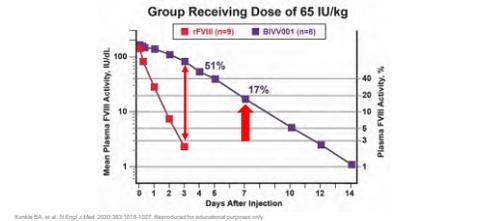
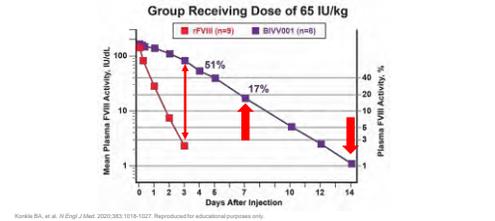
Cambiamento degli obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

		<p>Pensiamo che sia per questo motivo che gli EHL attualmente in commercio possono avere un'emivita solo pari a una volta e mezza circa quella del FVIII, perché questa è l'emivita del fattore von Willebrand. Perciò, quando vengono eliminati i fattori di von Willebrand, vengono eliminate anche queste molecole.</p> <p>Aggiungendo questo sito di blocco attraverso il dominio D'D3 del VWF, questa molecola di FVIII non può legare il fattore di von Willebrand.</p> <p>Poi potete vedere anche 2 sequenze di XTEN, che sono state aggiunte. Si tratta essenzialmente di amminoacidi che funzionano come PEG, facendo sì che i reni abbiano maggiore difficoltà a filtrare la molecola.</p> <p>Tutti e 3 questi accorgimenti hanno contribuito ad allungare l'emivita.</p>
<p>53</p>	 <p>FVIII Replacement Therapy: Efanesoctocog alfa (BIVV001) Fusion Protein (cont)</p> <p>Flowchart illustrating the treatment protocol for FVIII Replacement Therapy using Efanesoctocog alfa (BIVV001) Fusion Protein. The protocol is divided into two groups based on the dose of FVIII:</p> <ul style="list-style-type: none"> Group 1 (25 IU/kg): <ul style="list-style-type: none"> Single 25-IU/kg dose (24 patients) Screening and washout (28 days) FVIII PK (3 days) Washout (23 days) BIVV001 PK (19 days) 14-day inhibitor test 28-day inhibitor test 28-day safety observation period Remainder of safety observation (18 days) Group 2 (65 IU/kg): <ul style="list-style-type: none"> Single 65-IU/kg dose (28 patients) Screening and washout (28 days) FVIII PK (3 days) Washout (24 days) BIVV001 PK (14 days) 14-day inhibitor test 28-day inhibitor test 28-day safety observation period Remainder of safety observation (14 days) <p><small>Korkeila BA, et al. N Engl J Med. 2020;383:1016-1027. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>C'è uno studio di fase 1 appena pubblicato sul <i>New England Journal of Medicine</i>, di cui vi presenterò i dati.</p>
<p>54</p>	 <p>FVIII Replacement Therapy: Efanesoctocog alfa (BIVV001) Fusion Protein (cont)</p> <p>Group Receiving Dose of 65 IU/kg</p> <p>Line graph showing Mean Plasma FVIII Activity (IU/dL) and Plasma FVIII Activity (%) over 14 days for two groups: FVIII (n=9) and BIVV001 (n=6).</p> <p>The graph shows that the BIVV001 group maintains significantly higher FVIII activity over time compared to the FVIII group. At day 14, 51% of the BIVV001 group still has activity, while only 17% of the FVIII group does.</p> <p><small>Korkeila BA, et al. N Engl J Med. 2020;383:1016-1027. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>In rosso vediamo un fattore ricombinante con emivita standard e in viola BIVV001. Qui è indicato il livello medio del fattore nel tempo.</p>

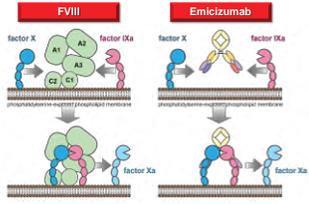
Cambiamento degli obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

55	<p>FVIII Replacement Therapy: Efanesoctocog alfa (BIVV001) Fusion Protein (cont)</p>  <p>Group Receiving Dose of 65 IU/kg</p> <p>Mean Plasma FVIII Activity, IU/dL</p> <p>Plasma FVIII Activity, %</p> <p>Days After Injection</p> <p>FVIII (n=9) BIVV001 (n=8)</p> <p>51% 17%</p> <p><small>Worlock SA, et al. W Engl. J Med. 2020;383:1016-1027. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Guardiamo il giorno 3. Il FVIII con emivita standard è sceso al 2% circa, e tenete presente che si tratta di una scala logaritmica, mentre il BIVV001 in questo momento è ancora vicino all'80%.</p>																		
56	<p>FVIII Replacement Therapy: Efanesoctocog alfa (BIVV001) Fusion Protein (cont)</p>  <p>Group Receiving Dose of 65 IU/kg</p> <p>Mean Plasma FVIII Activity, IU/dL</p> <p>Plasma FVIII Activity, %</p> <p>Days After Injection</p> <p>FVIII (n=9) BIVV001 (n=8)</p> <p>51% 17%</p> <p><small>Worlock SA, et al. W Engl. J Med. 2020;383:1016-1027. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Al giorno 7, il livello di valle è al 17%. Naturalmente, non rimarrebbe più nulla del FVIII ricombinante, ma anche con un fattore a emivita prolungata non rimarrebbe praticamente più nulla a questo punto.</p>																		
57	<p>FVIII Replacement Therapy: Efanesoctocog alfa (BIVV001) Fusion Protein (cont)</p>  <p>Group Receiving Dose of 65 IU/kg</p> <p>Mean Plasma FVIII Activity, IU/dL</p> <p>Plasma FVIII Activity, %</p> <p>Days After Injection</p> <p>FVIII (n=9) BIVV001 (n=8)</p> <p>51% 17%</p> <p><small>Worlock SA, et al. W Engl. J Med. 2020;383:1016-1027. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Andando ancora oltre, dopo 2 settimane troviamo ancora un livello misurabile dell'1% con questa molecola.</p> <p>Di recente sono stati presentati i dati della fase 3, molto positivi in termini di PK e tassi di sanguinamento. Prevedo che verranno pubblicati a breve. E nei prossimi meeting verranno presentati anche altri dati.</p>																		
58	<p>Other Future FVIII Therapies: Factor-Based</p> <table border="1" data-bbox="297 1394 792 1614"> <thead> <tr> <th colspan="3">Hemophilia A Factor Products in Development</th> </tr> <tr> <th>Product</th> <th>MOA</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BIVV 001</td> <td>EHL 2.0</td> <td>Much longer $t_{1/2}$ than current EHL May reduce treatment burden and improve outcomes Phase 3 clinical trials underway</td> </tr> <tr> <td>OCTA 101</td> <td>SC-FVIII</td> <td>Potential for SC-delivery Reduce treatment burden Phase 1 clinical trials are underway</td> </tr> <tr> <td>SIG 001</td> <td>Implanted spheres</td> <td>May provide several years worth of "therapeutic" levels Phase 1 clinical trials are underway</td> </tr> <tr> <td>RANI pill</td> <td>Oral FVIII</td> <td>Uses robotic pill to "inject" factor into intestinal wall Preclinical</td> </tr> </tbody> </table>	Hemophilia A Factor Products in Development			Product	MOA	Comments	BIVV 001	EHL 2.0	Much longer $t_{1/2}$ than current EHL May reduce treatment burden and improve outcomes Phase 3 clinical trials underway	OCTA 101	SC-FVIII	Potential for SC-delivery Reduce treatment burden Phase 1 clinical trials are underway	SIG 001	Implanted spheres	May provide several years worth of "therapeutic" levels Phase 1 clinical trials are underway	RANI pill	Oral FVIII	Uses robotic pill to "inject" factor into intestinal wall Preclinical	<p>Cosa dire delle altre terapie a base di FVIII?</p> <p>Ci sono OCTA 101 e SIG 001, ma non mi dilungherò a parlarne. Uno era un FVIII per uso sottocutaneo, che ho barrato. Nel secondo caso si trattava di sfere destinate a essere impiantate: con entrambe le terapie è stato osservato un aumento inaspettato del numero di pazienti che sviluppano inibitori nella popolazione trattata in precedenza, per cui sono state interrotte.</p> <p>Qui in alto troviamo BIVV001. Esiste ancora la possibilità di avere un fattore orale sotto forma di compressa robotica,</p>
Hemophilia A Factor Products in Development																				
Product	MOA	Comments																		
BIVV 001	EHL 2.0	Much longer $t_{1/2}$ than current EHL May reduce treatment burden and improve outcomes Phase 3 clinical trials underway																		
OCTA 101	SC-FVIII	Potential for SC-delivery Reduce treatment burden Phase 1 clinical trials are underway																		
SIG 001	Implanted spheres	May provide several years worth of "therapeutic" levels Phase 1 clinical trials are underway																		
RANI pill	Oral FVIII	Uses robotic pill to "inject" factor into intestinal wall Preclinical																		

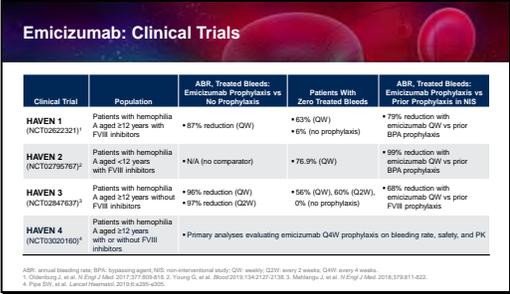
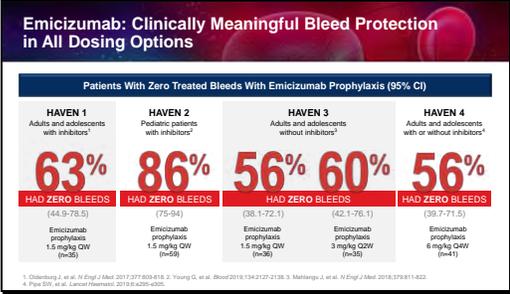
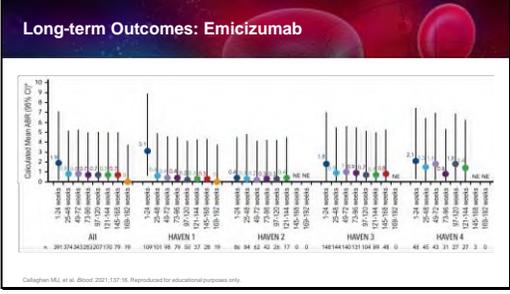
Cambiamento degli obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

		<p>ma è ancora in fase di studio sugli animali e non so quando si arriverà alla sperimentazione umana.</p>
59	<p>Lecture Outline</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemostasis <ul style="list-style-type: none"> – Primary hemostasis – Secondary hemostasis ▪ Mechanism of action of hemophilia medication ▪ Factor therapy pros and cons ▪ Novel treatments for hemophilia <ul style="list-style-type: none"> – Improving factor therapy – Non-factor therapy <ul style="list-style-type: none"> • Bispecific antibodies – Rebalancing agents 	<p>Passiamo ora a parlare delle nuove terapie non basate su fattori della coagulazione.</p>
60	<p>Non-factor Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Medications that improve hemostasis without replacing the missing factor ▪ They are also designed to reduce the treatment burden <ul style="list-style-type: none"> – All are designed to be given subcutaneously and at relatively infrequent intervals 	<p>Inizieremo con gli anticorpi bispecifici.</p> <p>Anche in questo caso, trattandosi di terapie non basate su fattori, parliamo di farmaci progettati per migliorare l'emostasi senza sostituire il fattore mancante e che, in virtù di ciò, possono essere somministrati per via sottocutanea e persino a intervalli relativamente poco frequenti. Insomma, si tratta di farmaci in grado di gestire il pesante carico del trattamento di cui abbiamo parlato prima.</p>
61	<p>Emicizumab: FVIII Mimetic</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Humanized bispecific antibody ▪ Exerts FVIII-mimetic activity ▪ Not affected by FVIII inhibitors ▪ Good subcutaneous absorption ▪ Long $t_{1/2}$ (4-5 weeks)  <p><small>Shenoy M, et al. N Engl J Med. 2016;374:2044-2053.</small></p>	<p>Emicizumab: abbiamo sentito tutti parlare di questa molecola. Ora è stata autorizzata ed è disponibile negli Stati Uniti per i pazienti affetti da emofilia A.</p> <p>È importante sottolineare che si tratta di un farmaco mimetico del FVIII, che quindi funziona solo nei pazienti affetti da emofilia A.</p> <p>Il suo meccanismo d'azione è rappresentato sulla destra: si tratta di un anticorpo bispecifico che lega a ponte il FX e il FIX attivato allo scopo di ripristinare la funzione del FVIII attivato, portando il FX e il FIXa al corretto allineamento e generando quindi il FX attivato.</p>

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

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

		<p>Ha un'emivita lunga, di circa 30 giorni. Non è influenzato dagli inibitori del FVIII, per cui può essere utilizzato in pazienti con e senza inibitori. E, come ho accennato, viene somministrato per via sottocutanea.</p>																														
<p>62</p>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Clinical Trial</th> <th>Population</th> <th>ABR, Treated Bleeds: Emicizumab Prophylaxis vs No Prophylaxis</th> <th>Patients With Zero Treated Bleeds</th> <th>ABR, Treated Bleeds: Emicizumab Prophylaxis vs Prior Prophylaxis vs NIS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HAVEN 1 (NCT02622321)¹</td> <td>Patients with hemophilia A aged ≥12 years with FVIII inhibitors</td> <td>• 87% reduction (QW)</td> <td>• 63% (QW) • 6% (no prophylaxis)</td> <td>• 79% reduction with emicizumab QW vs prior BPF prophylaxis</td> </tr> <tr> <td>HAVEN 2 (NCT02785767)²</td> <td>Patients with hemophilia A aged <12 years with FVIII inhibitors</td> <td>• N/A (no comparator)</td> <td>• 76.9% (QW)</td> <td>• 90% reduction with emicizumab QW vs prior BPF prophylaxis</td> </tr> <tr> <td>HAVEN 3 (NCT02847837)³</td> <td>Patients with hemophilia A aged ≥12 years without FVIII inhibitors</td> <td>• 96% reduction (QW) • 97% reduction (Q2W)</td> <td>• 56% (QW), 60% (Q2W), 0% (no prophylaxis)</td> <td>• 69% reduction with emicizumab QW vs prior FVIII prophylaxis</td> </tr> <tr> <td>HAVEN 4 (NCT03020160)⁴</td> <td>Patients with hemophilia A aged ≥12 years with or without FVIII inhibitors</td> <td>• Primary analyses evaluating emicizumab Q4W prophylaxis on bleeding rate, safety, and PK</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>ABR, annual bleeding rate; BPF, bypassing agent; NIS, non-intentional study; QW, weekly; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks. ¹ Oldenburg J, et al. <i>N Engl J Med</i> 2017;377:809-818. ² Young G, et al. <i>Blood</i> 2019;134:2127-2138. ³ Mollnes J, et al. <i>N Engl J Med</i> 2018;379:811-822. ⁴ Poon D, et al. <i>Lancet Haematol</i> 2019;6:e255-e265.</p>	Clinical Trial	Population	ABR, Treated Bleeds: Emicizumab Prophylaxis vs No Prophylaxis	Patients With Zero Treated Bleeds	ABR, Treated Bleeds: Emicizumab Prophylaxis vs Prior Prophylaxis vs NIS	HAVEN 1 (NCT02622321) ¹	Patients with hemophilia A aged ≥12 years with FVIII inhibitors	• 87% reduction (QW)	• 63% (QW) • 6% (no prophylaxis)	• 79% reduction with emicizumab QW vs prior BPF prophylaxis	HAVEN 2 (NCT02785767) ²	Patients with hemophilia A aged <12 years with FVIII inhibitors	• N/A (no comparator)	• 76.9% (QW)	• 90% reduction with emicizumab QW vs prior BPF prophylaxis	HAVEN 3 (NCT02847837) ³	Patients with hemophilia A aged ≥12 years without FVIII inhibitors	• 96% reduction (QW) • 97% reduction (Q2W)	• 56% (QW), 60% (Q2W), 0% (no prophylaxis)	• 69% reduction with emicizumab QW vs prior FVIII prophylaxis	HAVEN 4 (NCT03020160) ⁴	Patients with hemophilia A aged ≥12 years with or without FVIII inhibitors	• Primary analyses evaluating emicizumab Q4W prophylaxis on bleeding rate, safety, and PK			<p>Abbiamo una serie di studi registrativi, intitolati HAVEN 1, 2, 3 e 4, che hanno preso in esame questo farmaco rispettivamente in adolescenti e adulti con inibitori in HAVEN 1, in pazienti pediatrici con inibitori in HAVEN 2, in adolescenti e adulti senza inibitori in HAVEN 3 e uno schema posologico ogni 4 settimane in HAVEN 4.</p> <p>Non ho intenzione di commentare l'intera tabella. Questi studi sono stati trattati ampiamente e oggi sono tutti pubblicati, dal momento che risalgono a 5 anni fa, quindi potete consultarli da soli.</p>					
Clinical Trial	Population	ABR, Treated Bleeds: Emicizumab Prophylaxis vs No Prophylaxis	Patients With Zero Treated Bleeds	ABR, Treated Bleeds: Emicizumab Prophylaxis vs Prior Prophylaxis vs NIS																												
HAVEN 1 (NCT02622321) ¹	Patients with hemophilia A aged ≥12 years with FVIII inhibitors	• 87% reduction (QW)	• 63% (QW) • 6% (no prophylaxis)	• 79% reduction with emicizumab QW vs prior BPF prophylaxis																												
HAVEN 2 (NCT02785767) ²	Patients with hemophilia A aged <12 years with FVIII inhibitors	• N/A (no comparator)	• 76.9% (QW)	• 90% reduction with emicizumab QW vs prior BPF prophylaxis																												
HAVEN 3 (NCT02847837) ³	Patients with hemophilia A aged ≥12 years without FVIII inhibitors	• 96% reduction (QW) • 97% reduction (Q2W)	• 56% (QW), 60% (Q2W), 0% (no prophylaxis)	• 69% reduction with emicizumab QW vs prior FVIII prophylaxis																												
HAVEN 4 (NCT03020160) ⁴	Patients with hemophilia A aged ≥12 years with or without FVIII inhibitors	• Primary analyses evaluating emicizumab Q4W prophylaxis on bleeding rate, safety, and PK																														
<p>63</p>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Population</th> <th>Had Zero Bleeds (%)</th> <th>95% CI</th> <th>Dosing</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HAVEN 1</td> <td>Adults and adolescents with inhibitors¹</td> <td>63%</td> <td>(44.9-78.5)</td> <td>Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg QW (n=26)</td> </tr> <tr> <td>HAVEN 2</td> <td>Pediatric patients with inhibitors²</td> <td>86%</td> <td>(75-94)</td> <td>Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg QW (n=26)</td> </tr> <tr> <td>HAVEN 3</td> <td>Adults and adolescents without inhibitors³</td> <td>56%</td> <td>(38.1-72.1)</td> <td>Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg Q2W (n=26)</td> </tr> <tr> <td>HAVEN 4</td> <td>Adults and adolescents with or without inhibitors⁴</td> <td>56%</td> <td>(42.1-76.1)</td> <td>Emicizumab prophylaxis 3 mg/kg Q2W (n=26)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>56%</td> <td>(39.7-71.5)</td> <td>Emicizumab prophylaxis 6 mg/kg Q4W (n=41)</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Oldenburg J, et al. <i>N Engl J Med</i> 2017;377:809-818. ² Young G, et al. <i>Blood</i> 2019;134:2127-2138. ³ Mollnes J, et al. <i>N Engl J Med</i> 2018;379:811-822. ⁴ Poon D, et al. <i>Lancet Haematol</i> 2019;6:e255-e265.</p>	Study	Population	Had Zero Bleeds (%)	95% CI	Dosing	HAVEN 1	Adults and adolescents with inhibitors ¹	63%	(44.9-78.5)	Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg QW (n=26)	HAVEN 2	Pediatric patients with inhibitors ²	86%	(75-94)	Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg QW (n=26)	HAVEN 3	Adults and adolescents without inhibitors ³	56%	(38.1-72.1)	Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg Q2W (n=26)	HAVEN 4	Adults and adolescents with or without inhibitors ⁴	56%	(42.1-76.1)	Emicizumab prophylaxis 3 mg/kg Q2W (n=26)			56%	(39.7-71.5)	Emicizumab prophylaxis 6 mg/kg Q4W (n=41)	<p>Se prendiamo in esame i tassi di emorragia, la percentuale dei pazienti con zero sanguinamenti è superiore al 50% in tutti gli studi. In effetti, la percentuale è vicina al 60% per i trial sugli adolescenti e adulti, HAVEN 1, 3 e 4, e addirittura superiore all'80% per HAVEN 2. La percentuale di pazienti con zero emorragie in questi studi è stata davvero molto alta.</p>
Study	Population	Had Zero Bleeds (%)	95% CI	Dosing																												
HAVEN 1	Adults and adolescents with inhibitors ¹	63%	(44.9-78.5)	Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg QW (n=26)																												
HAVEN 2	Pediatric patients with inhibitors ²	86%	(75-94)	Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg QW (n=26)																												
HAVEN 3	Adults and adolescents without inhibitors ³	56%	(38.1-72.1)	Emicizumab prophylaxis 1.5 mg/kg Q2W (n=26)																												
HAVEN 4	Adults and adolescents with or without inhibitors ⁴	56%	(42.1-76.1)	Emicizumab prophylaxis 3 mg/kg Q2W (n=26)																												
		56%	(39.7-71.5)	Emicizumab prophylaxis 6 mg/kg Q4W (n=41)																												
<p>64</p>	 <p>Long-term Outcomes: Emicizumab</p> <p>Calendar Month ABR (95% CI) QW</p> <p>Y-axis: 0 to 10. X-axis: Months from 0 to 180. Legend: All, HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3, HAVEN 4.</p> <p>Calaghan MJ, et al. <i>Blood</i> 2021;137:76. Reproduced by educational purposes only.</p>	<p>Se osserviamo gli esiti a lungo termine (questo articolo è un po' più recente, è stato pubblicato un anno fa) possiamo vedere i tassi di sanguinamenti nel tempo. Qui vediamo i pazienti che hanno proseguito la sperimentazione: ciascun incremento rappresenta un periodo di 24 settimane di assunzione di emicizumab.</p>																														

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

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

65	<p>Long-term Outcomes: Efficizumab</p> <p>Forest plot showing bleeding rates for various trials. The y-axis is 'Bleeding Rate (95% CI)' from 0 to 10. Trials include ALL, HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3, and HAVEN 4. A red arrow points to the ALL trial.</p>	<p>Come potete vedere, il tasso di emorragie nel gruppo emicizumab diminuisce. Qui sono rappresentati tutti i trial clinici insieme.</p>
66	<p>Long-term Outcomes: Efficizumab</p> <p>Forest plot showing bleeding rates for various trials. The y-axis is 'Bleeding Rate (95% CI)' from 0 to 10. Trials include ALL, HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3, and HAVEN 4. A red arrow points to the HAVEN 1 trial.</p>	<p>Qui vediamo specificamente HAVEN 1.</p>
67	<p>Long-term Outcomes: Efficizumab</p> <p>Forest plot showing bleeding rates for various trials. The y-axis is 'Bleeding Rate (95% CI)' from 0 to 10. Trials include ALL, HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3, and HAVEN 4. A red arrow points to the HAVEN 2 trial.</p>	<p>HAVEN 2 è iniziato con un tasso di sanguinamenti molto basso, quindi sarà difficile migliorare ulteriormente.</p>
68	<p>Long-term Outcomes: Efficizumab</p> <p>Forest plot showing bleeding rates for various trials. The y-axis is 'Bleeding Rate (95% CI)' from 0 to 10. Trials include ALL, HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3, and HAVEN 4. A red arrow points to the HAVEN 3 trial.</p>	<p>In HAVEN 3 potete vedere che il tasso di emorragie è sceso.</p>
69	<p>Long-term Outcomes: Efficizumab</p> <p>Forest plot showing bleeding rates for various trials. The y-axis is 'Bleeding Rate (95% CI)' from 0 to 10. Trials include ALL, HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3, and HAVEN 4. A red arrow points to the HAVEN 4 trial.</p>	<p>HAVEN 4 era uno studio più piccolo, quindi abbiamo un po' di alti e bassi che sono solo rumore statistico.</p>

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

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

70	<p>Long-term Outcomes: Emicizumab (cont)</p>	<p>Se consideriamo la percentuale dei pazienti con zero emorragie, complessivamente abbiamo un aumento anche in questo caso.</p>
71	<p>Long-term Outcomes: Emicizumab (cont)</p>	<p>Qui abbiamo ancora HAVEN 1.</p>
72	<p>Long-term Outcomes: Emicizumab (cont)</p>	<p>In HAVEN 2 era già abbastanza alta.</p>
73	<p>Long-term Outcomes: Emicizumab (cont)</p>	<p>In HAVEN 3 aumenta.</p>
74	<p>Long-term Outcomes: Emicizumab (cont)</p>	<p>In HAVEN 4 è un po' altalenante.</p>

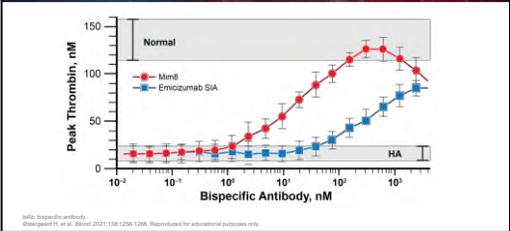
Cambiamento degli obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

<p>75</p>	<h3>Target Joint Resolution: Emicizumab</h3> <ul style="list-style-type: none"> Target joint resolution was defined as ≤ 2 spontaneous bleeding events in a 52-week period in a joint previously defined as a target joint¹ 195 of 217 (90%) participants had no spontaneous or traumatic bleeding into a target joint while on emicizumab 498 of 519 (96%) of target joints had ≤ 2 spontaneous or traumatic bleeding events while on emicizumab <p>99.2% of target joints resolved^a</p> <p><small>¹Target joints were defined as major joints (eg, hip, elbow, wrist, shoulder, knee, and ankle) in which ≥ 3 bleeding events occurred over a 24-week period. Calleghra MJ, et al. Blood 2021;137:35. ²Wachsmuth IK, et al. J Thromb Haemostasis 2014;14(10):2035-2038. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>È importante analizzare la risoluzione delle articolazioni bersaglio. Considerando tutti gli studi, potete vedere che oltre il 99% delle articolazioni bersaglio è stata risolta.</p>																						
<p>76</p>	<h3>Target Joint Resolution: Emicizumab</h3> <ul style="list-style-type: none"> Target joint resolution was defined as ≤ 2 spontaneous bleeding events in a 52-week period in a joint previously defined as a target joint¹ 195 of 217 (90%) participants had no spontaneous or traumatic bleeding into a target joint while on emicizumab 498 of 519 (96%) of target joints had ≤ 2 spontaneous or traumatic bleeding events while on emicizumab <p>99.2% of target joints resolved^a</p> <p><small>¹Target joints were defined as major joints (eg, hip, elbow, wrist, shoulder, knee, and ankle) in which ≥ 3 bleeding events occurred over a 24-week period. Calleghra MJ, et al. Blood 2021;137:35. ²Wachsmuth IK, et al. J Thromb Haemostasis 2014;14(10):2035-2038. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>In quasi tutti i pazienti che hanno partecipato a questi studi e presentavano un'articolazione bersaglio – in totale più di 200 con 500 articolazioni bersaglio – si sono risolte praticamente tutte: questo è un outcome importante.</p>																						
<p>77</p>	<h3>Long-term Safety: Emicizumab</h3> <ul style="list-style-type: none"> No deaths, TE, or TMA events were observed beyond those reported in the HAVEN 1 primary analysis¹ 103 SAEs were reported in 71 participants <ul style="list-style-type: none"> SAEs reported by ≥ 5 participants were hemorrhage (n=7, 1.8%) and hemarthrosis (n=5, 1.5%) The most common treatment-related AEs were ISRs^a (n=104, 26.1%) ADAs with neutralizing potential were observed in $<1\%$ (3/398) of participants² <table border="1"> <thead> <tr> <th>Total number of participants with ≥ 1 AE, n (%)</th> <th>Total (N=399)^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AE with fatal outcome</td> <td>1 (0.3)</td> </tr> <tr> <td>SAE</td> <td>71 (17.8)</td> </tr> <tr> <td>AE leading to withdrawal from treatment</td> <td>5 (1.3)</td> </tr> <tr> <td>Grade ≥ 3 AE</td> <td>73 (18.3)</td> </tr> <tr> <td>Robust AE</td> <td>134 (33.6)</td> </tr> <tr> <td>Local ISR^a</td> <td>107 (26.8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>AEs of special interest</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Systemic hypersensitivity/anaphylactoid reaction</td> <td>1 (0.3)^b</td> </tr> <tr> <td>TMA event related to concomitant aPCC and emicizumab</td> <td>3 (0.8)</td> </tr> <tr> <td>TE related to concomitant aPCC and emicizumab</td> <td>2 (0.5)</td> </tr> <tr> <td>Other TE (grade 1 device occlusion)</td> <td>1 (0.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>¹This safety population only included those patients who received emicizumab. One participant in HAVEN 1 discontinued prior to emicizumab treatment and was excluded from the safety analysis. ²All ISRs were minor severity. Assessed using the Sampson Criteria and included all participants that experienced subjective symptoms. One participant experienced symptoms of anaphylaxis and was excluded from the safety population. ^aAEs were defined as adverse events, independent of any hypothesized mechanism of action, and the primary defined safety events. Incidence included events of the site outlined below. ADA, anti-drug antibody; AE, adverse event; aPCC, activated prothrombin complex concentrate; ISR, injection-site reaction; SAE, serious AE; TE, thromboembolic event. ^bTEs, thromboembolic events. ¹Chen X, et al. N Engl J Med 2017;377:809-816. 2. Pao-Pao L, et al. ASH 2018. Abstract 030. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Total number of participants with ≥ 1 AE, n (%)	Total (N=399) ^a	AE with fatal outcome	1 (0.3)	SAE	71 (17.8)	AE leading to withdrawal from treatment	5 (1.3)	Grade ≥ 3 AE	73 (18.3)	Robust AE	134 (33.6)	Local ISR ^a	107 (26.8)	Systemic hypersensitivity/anaphylactoid reaction	1 (0.3) ^b	TMA event related to concomitant aPCC and emicizumab	3 (0.8)	TE related to concomitant aPCC and emicizumab	2 (0.5)	Other TE (grade 1 device occlusion)	1 (0.3)	<p>Inoltre, in termini di sicurezza a lungo termine, in questo studio non si sono verificati altri decessi, eventi tromboembolici o microangiopatie trombotiche, oltre a quelli riportati nello studio HAVEN 1 iniziale.</p> <p>Quindi, sono state adottate delle strategie di mitigazione indicando sulla confezione di non miscelare questo prodotto con un aPCC. Se si deve utilizzare un aPCC per un'emorragia, si dovrà utilizzarlo per brevi periodi e a dosi relativamente basse. Da quando hanno iniziato a rispettare questa istruzione, non si sono più verificati altri eventi di sicurezza come quelli osservati in HAVEN 1.</p>
Total number of participants with ≥ 1 AE, n (%)	Total (N=399) ^a																							
AE with fatal outcome	1 (0.3)																							
SAE	71 (17.8)																							
AE leading to withdrawal from treatment	5 (1.3)																							
Grade ≥ 3 AE	73 (18.3)																							
Robust AE	134 (33.6)																							
Local ISR ^a	107 (26.8)																							
Systemic hypersensitivity/anaphylactoid reaction	1 (0.3) ^b																							
TMA event related to concomitant aPCC and emicizumab	3 (0.8)																							
TE related to concomitant aPCC and emicizumab	2 (0.5)																							
Other TE (grade 1 device occlusion)	1 (0.3)																							
<p>78</p>	<h3>Emicizumab: Safety Summary</h3> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Safety Issue</th> <th>Thrombosis¹</th> <th>TMA^{1,2}</th> <th>Anti-drug Antibody^{3,4}</th> <th>Other⁷</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Frequency</td> <td>3% in Haven 1 Additional reports of MI in patients with risk factors</td> <td>2% in Haven 1 1 other case when aPCC given at high doses (personal communication)</td> <td>Rare 4 reported cases, all in inhibitor patients (3 neutralizing, 1 clearance)</td> <td>Rare (1 case of lupus nephritis which resolved)</td> </tr> <tr> <td>Identification</td> <td>Clinical examination, imaging</td> <td>Laboratory testing</td> <td>Prolonged PTT Additional testing</td> <td>Hematuria</td> </tr> <tr> <td>Mitigation</td> <td>Avoid aPCC at doses >100 IU/kg/d for >24 hours</td> <td>Avoid aPCC at doses >100 IU/kg/d for >24 hours</td> <td>None identified</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><small>¹See supplemental information. PTT, prothrombin time; TMA, thrombotic microangiopathy. ²Chen X, et al. N Engl J Med 2017;377:809-816. 3. Choudhry A, Lewis JG, et al. Engl J Med 2017;377(23):2194-2200. 4. DrugSafetyCenter, et al. J Thromb Haemostasis 2020;18(2):228-236. 5. Yabuchi C, et al. J Thromb Haemostasis 2021;19(11):2118-2125. 6. Kaneko M, et al. J Thromb Haemostasis 2021;19(20):2946-6. 7. Hancha A, et al. Haemophilia 2021;16(10):2002-2010. 8. Choudhry A, et al. Pediatrics 2020;146:e20200203.</small></p>	Safety Issue	Thrombosis ¹	TMA ^{1,2}	Anti-drug Antibody ^{3,4}	Other ⁷	Frequency	3% in Haven 1 Additional reports of MI in patients with risk factors	2% in Haven 1 1 other case when aPCC given at high doses (personal communication)	Rare 4 reported cases, all in inhibitor patients (3 neutralizing, 1 clearance)	Rare (1 case of lupus nephritis which resolved)	Identification	Clinical examination, imaging	Laboratory testing	Prolonged PTT Additional testing	Hematuria	Mitigation	Avoid aPCC at doses >100 IU/kg/d for >24 hours	Avoid aPCC at doses >100 IU/kg/d for >24 hours	None identified		<p>Ora vorrei sottolineare alcuni problemi di sicurezza legati all'emicizumab in generale. Anche in questo caso sono indicate la frequenza, l'identificazione e le strategie di mitigazione.</p> <p>Trombosi e TMA: la strategia di mitigazione consiste nell'evitare l'uso degli aPCC a dosi superiori a 100 UI/kg per più di</p>		
Safety Issue	Thrombosis ¹	TMA ^{1,2}	Anti-drug Antibody ^{3,4}	Other ⁷																				
Frequency	3% in Haven 1 Additional reports of MI in patients with risk factors	2% in Haven 1 1 other case when aPCC given at high doses (personal communication)	Rare 4 reported cases, all in inhibitor patients (3 neutralizing, 1 clearance)	Rare (1 case of lupus nephritis which resolved)																				
Identification	Clinical examination, imaging	Laboratory testing	Prolonged PTT Additional testing	Hematuria																				
Mitigation	Avoid aPCC at doses >100 IU/kg/d for >24 hours	Avoid aPCC at doses >100 IU/kg/d for >24 hours	None identified																					

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

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

		<p>24 ore, che è quello che è riportato nel “boxed warning”. Se necessario, si può usare un aPCC per trattare le emorragie, ma a dosi inferiori.</p> <p>Ovviamente, la trombosi viene identificata mediante esame clinico e diagnostica mediante imaging, la TMA mediante esami di laboratorio.</p> <p>Anticorpi antifarmaco: sono molto rari. In totale sono stati segnalati 4 casi: 3 anticorpi neutralizzanti, 1 anticorpo che favorisce la clearance. In altre parole, si tratta di casi che hanno avuto un effettivo impatto clinico. È possibile identificarli quando si presenta un paziente con PTT prolungato. Con emicizumab, se è efficace, i pazienti presentano un PTT normale. Non è stata adottata nessuna strategia di mitigazione in questi casi.</p> <p>Poi si è verificato un raro caso di nefrite lupica, che è stato descritto.</p>
79	<p>Bispecific Antibody: Mim8</p>  <p>The graph plots Peak Thrombin (nM) on the y-axis (0 to 150) against Bispecific Antibody (nM) on the x-axis (log scale from 10⁻² to 10³). Two data series are shown: Mim8 (red line with circles) and Emicizumab SIA (blue line with squares). Mim8 shows a higher peak thrombin level, reaching approximately 120 nM at 10² nM of antibody, while Emicizumab SIA reaches approximately 80 nM at the same concentration. A 'Normal' range is indicated at the top left, and 'HA' is indicated at the bottom right.</p>	<p>Infine, c'è un altro anticorpo bispecifico chiamato Mim8. L'asse Y rappresenta la generazione di trombina. Si tratta di un confronto con un analogo dell'emicizumab.</p> <p>Ciò che si evince da qui è sostanzialmente che Mim8 permette di ottenere un livello di picco più alto della trombina, a concentrazioni più basse. E in effetti, con questa molecola è possibile raggiungere un picco normale di trombina. Questo dato deriva da studi su animali.</p> <p>Questa molecola attualmente è in fase di sviluppo clinico.</p> <p>Entrambi gli studi di fase 1 sono attualmente in corso, ed è stato avviato uno studio di fase 3, quindi si tratta di una molecola da tenere d'occhio. Solo un paio</p>

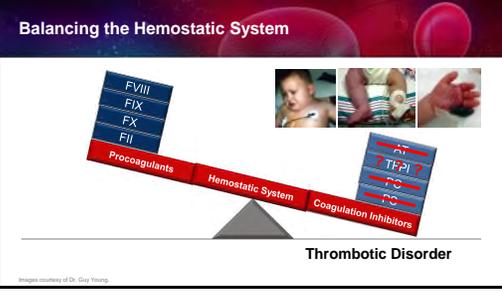
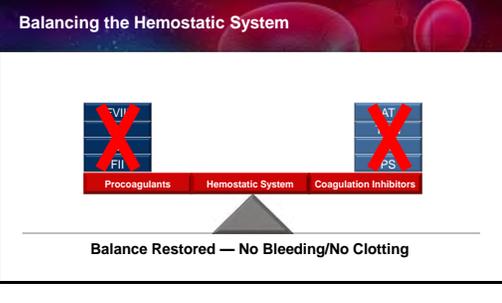
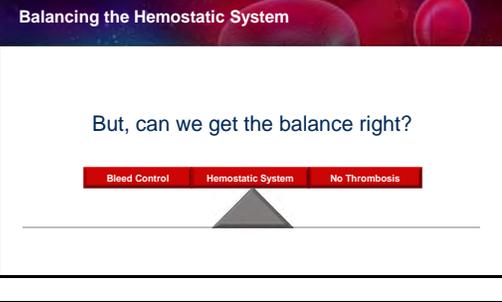
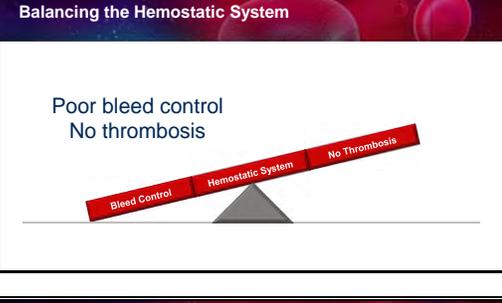
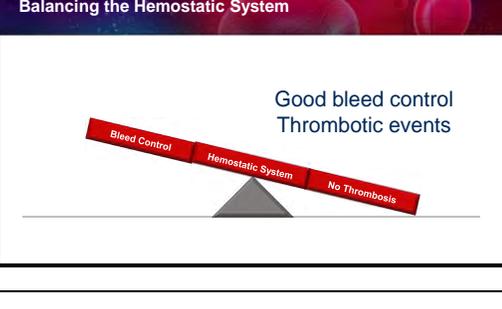
Cambiamento degli obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

		<p>di settimane fa all'ISTH sono stati presentati alcuni dati relativi alle prime sperimentazioni sull'uomo.</p>
<p>80</p>	<p>Lecture Outline</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemostasis <ul style="list-style-type: none"> - Primary hemostasis - Secondary hemostasis ▪ Mechanism of action of hemophilia medication ▪ Factor therapy pros and cons ▪ Novel treatments for hemophilia <ul style="list-style-type: none"> - Improving factor therapy - Non-factor therapy <ul style="list-style-type: none"> • Bispecific antibodies - Rebalancing agents 	<p>Passiamo ora agli agenti riequilibranti.</p>
<p>81</p>	<p>Novel Therapeutics: Mechanisms of Action</p>	<p>Qui vediamo di nuovo la cascata della coagulazione. Parleremo di fitusiran in particolare, diremo qualcosa di SerpinPC e degli anti-TFPI, ma per motivi di tempo ci concentreremo principalmente su fitusiran.</p>
<p>82</p>	<p>Balancing the Hemostatic System</p>	<p>Cosa significa "riequilibranti"? Il sistema emostatico è in equilibrio. Ho inserito 4 fattori coagulanti a sinistra e degli inibitori della coagulazione a destra. In generale, questo è un sistema emostatico equilibrato.</p>
<p>83</p>	<p>Balancing the Hemostatic System</p>	<p>Se manca una proteina sul lato sinistro, si verifica un disturbo emorragico.</p>

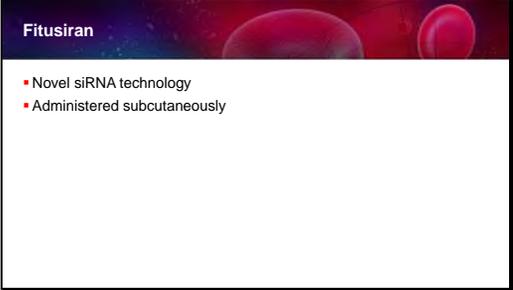
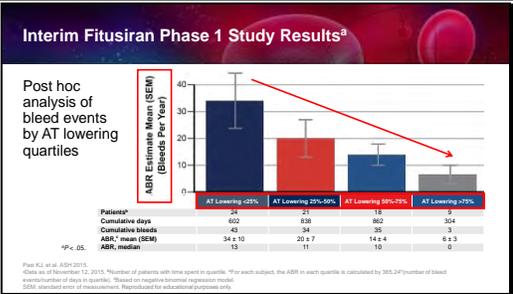
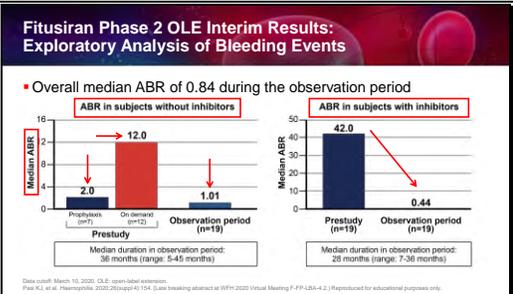
Cambiamento degli obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

84	<p>Balancing the Hemostatic System</p> 	Se manca una proteina sul lato destro, si verifica un disturbo trombotico.
85	<p>Balancing the Hemostatic System</p> 	Togliendo una proteina da ciascun lato è possibile riequilibrare il sistema di coagulazione? Se si ristabilisce l'equilibrio, non si verificano più né emorragie né disturbi della coagulazione.
86	<p>Balancing the Hemostatic System</p> <p>But, can we get the balance right?</p> 	Ma è possibile raggiungere l'equilibrio?
87	<p>Balancing the Hemostatic System</p> <p>Poor bleed control No thrombosis</p> 	Se non otteniamo un equilibrio corretto potremmo avere uno scarso controllo delle emorragie, pur non avendo rischi di trombosi.
88	<p>Balancing the Hemostatic System</p> <p>Good bleed control Thrombotic events</p> 	Oppure potremmo ottenere un buon controllo delle emorragie, ma con potenziali eventi trombotici. Insomma, bisogna riuscire a raggiungere il giusto equilibrio.

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

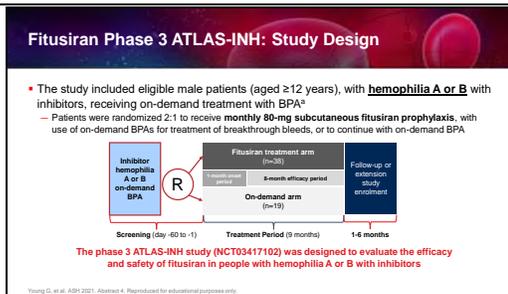
Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

<p>89</p>	 <p>Fitusiran</p> <ul style="list-style-type: none"> Novel siRNA technology Administered subcutaneously 	<p>Parliamo ora di fitusiran: si tratta di una nuova tecnologia basata su RNA interferente di piccole dimensioni. La terapia viene somministrata per via sottocutanea, e consente di inibire la produzione di antitrombine inducendo un deficit di antitrombina nel paziente che riceve la molecola.</p>																																			
<p>90</p>	 <p>Interim Fitusiran Phase 1 Study Results^a</p> <p>Post hoc analysis of bleed events by AT lowering quartiles</p> <p>ABR Estimate Mean (SEM) (Bleeds Per Year)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AT Lowering</th> <th>ABR Estimate Mean (SEM)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><25%</td> <td>~33</td> </tr> <tr> <td>25%-50%</td> <td>~20</td> </tr> <tr> <td>50%-75%</td> <td>~14</td> </tr> <tr> <td>>75%</td> <td>~6</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patient</th> <th>25</th> <th>21</th> <th>15</th> <th>9</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cumulative days</td> <td>620</td> <td>838</td> <td>892</td> <td>304</td> </tr> <tr> <td>Cumulative bleeds</td> <td>43</td> <td>34</td> <td>35</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>ABR^b mean (SEM)</td> <td>34 ± 10</td> <td>23 ± 7</td> <td>14 ± 4</td> <td>6 ± 3</td> </tr> <tr> <td>ABR^c median</td> <td>13</td> <td>11</td> <td>10</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>^aP < .05.</p> <p>^bPatel KJ, et al. ASH 2015. ^cPatel KJ, et al. ASH 2015. *Number of patients with time spent in quartile. ^bFor each subject, the ABR in each quartile is calculated by 365*(number of bleed events/number of days in quartile). ^cBased on negative binomial regression model. SEM: standard error of measurement. Reported for educational purposes only.</p>	AT Lowering	ABR Estimate Mean (SEM)	<25%	~33	25%-50%	~20	50%-75%	~14	>75%	~6	Patient	25	21	15	9	Cumulative days	620	838	892	304	Cumulative bleeds	43	34	35	3	ABR ^b mean (SEM)	34 ± 10	23 ± 7	14 ± 4	6 ± 3	ABR ^c median	13	11	10	0	<p>Il processo è illustrato qui. Qui vediamo la stima del tasso annualizzato di sanguinamenti (ABR, ricavata dallo studio di fase 1) sull'asse Y, e la percentuale di riduzione dell'antitrombina in questi quartili in basso.</p> <p>Con una lieve riduzione dell'antitrombina, inferiore al 25%, non si ottiene un vero controllo delle emorragie. Però, riducendo sempre di più l'antitrombina, come vediamo verso destra, si ottiene un abbassamento dell'antitrombina superiore al 75% e una diminuzione degli eventi emorragici.</p>
AT Lowering	ABR Estimate Mean (SEM)																																				
<25%	~33																																				
25%-50%	~20																																				
50%-75%	~14																																				
>75%	~6																																				
Patient	25	21	15	9																																	
Cumulative days	620	838	892	304																																	
Cumulative bleeds	43	34	35	3																																	
ABR ^b mean (SEM)	34 ± 10	23 ± 7	14 ± 4	6 ± 3																																	
ABR ^c median	13	11	10	0																																	
<p>91</p>	 <p>Fitusiran Phase 2 OLE Interim Results: Exploratory Analysis of Bleeding Events</p> <ul style="list-style-type: none"> Overall median ABR of 0.84 during the observation period <p>ABR in subjects without inhibitors</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Median ABR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prestudy (n=7)</td> <td>2.0</td> </tr> <tr> <td>On demand (n=12)</td> <td>12.0</td> </tr> <tr> <td>Observation period (n=19)</td> <td>1.01</td> </tr> </tbody> </table> <p>Median duration in observation period: 36 months (range: 5-45 months)</p> <p>ABR in subjects with inhibitors</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Median ABR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prestudy (n=15)</td> <td>42.0</td> </tr> <tr> <td>Observation period (n=15)</td> <td>0.44</td> </tr> </tbody> </table> <p>Median duration in observation period: 28 months (range: 7-36 months)</p> <p>^aPatel KJ, et al. ASH 2015. OLE: open-label extension. ^bPatel KJ, et al. ASH 2015. OLE: open-label extension. *Data including patients at ASH 2015 (n=15). ^cPatel KJ, et al. ASH 2015. OLE: open-label extension. *Data including patients at ASH 2015 (n=15). SEM: standard error of measurement. Reported for educational purposes only.</p>	Group	Median ABR	Prestudy (n=7)	2.0	On demand (n=12)	12.0	Observation period (n=19)	1.01	Group	Median ABR	Prestudy (n=15)	42.0	Observation period (n=15)	0.44	<p>Questo è uno studio di estensione di fase 2 che è attualmente in corso. OLE sta per estensione in aperto.</p> <p>Se guardiamo i pazienti senza inibitori, l'ABR sull'asse Y dei pazienti in profilassi con qualsiasi prodotto a base di fattori, vediamo che i tassi di emorragia sono molto bassi. I pazienti in trattamento on demand hanno un tasso di emorragie più elevato. I soggetti trattati con fitusiran hanno un tasso di sanguinamento molto basso, simile a quello della profilassi.</p> <p>Osservando i pazienti con inibitori, notiamo una drastica riduzione dell'ABR con il tempo: si passa da un ABR di 42 a meno di 1.</p> <p>E questo era lo studio di estensione di fase 2 in corso.</p>																					
Group	Median ABR																																				
Prestudy (n=7)	2.0																																				
On demand (n=12)	12.0																																				
Observation period (n=19)	1.01																																				
Group	Median ABR																																				
Prestudy (n=15)	42.0																																				
Observation period (n=15)	0.44																																				

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

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

92



Recentemente sono stati presentati gli studi di fase 3. Ce ne sono tre:

ATLAS-INH, che è uno studio su pazienti con inibitori di età superiore ai 12 anni;

ATLAS-A/B, che riguarda pazienti senza inibitori, presentato all'American Society of Hematology (ASH) come late-breaking abstract. Questo è stato presentato all'ASH come abstract plenario;

E poi recentemente all'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) è stato presentato ATLAS-PPX, o studio di profilassi, che ha messo a confronto i pazienti in terapia di profilassi.

In altre parole, questo studio riguarda i pazienti con inibitori, e confronta fitusiran con un trattamento on demand. Anche lo studio A/B, che non ho tempo di presentarvi, confronta fitusiran con il trattamento on demand in pazienti senza inibitori. Lo studio sulla profilassi ha preso in considerazione pazienti con e senza inibitori in terapia di profilassi, confrontandoli con fitusiran.

Per motivi di tempo potrò presentarvi solo questo studio. Gli altri due, A/B e di profilassi, stanno avendo risultati simili.

Qui abbiamo pazienti randomizzati a ricevere fitusiran o un trattamento on demand continuativo. Anche in questo caso si tratta di pazienti con inibitori, emofilia A o B.

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

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

<p>93</p>	<p>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH: Study Endpoints</p> <p>Primary endpoint → ABR in people with hemophilia A or B with inhibitors on fitusiran prophylaxis compared with those on BPA on-demand in the efficacy period</p> <p>Secondary endpoints → Spontaneous ABR, joint ABR, and QoL measured by Haem-A-QoL, frequency of bleeding episodes during the onset period, and safety and tolerability of fitusiran</p> <p><small>Haem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; QoL, quality of life. Young D, et al. ASH 2021; Abstract 4.</small></p>	<p>L'endpoint principale era l'ABR, poi c'è una serie di endpoint secondari.</p>																																
<p>94</p>	<p>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH: Subject Demographics</p> <p>Patient demographics and characteristics at baseline were generally similar between the 2 arms</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Characteristics</th> <th>BPA On-demand Arm (n=19)</th> <th>Fitusiran 80-mg Arm (n=38)</th> <th>Overall (N=57)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, mean (SD), years</td> <td>28.4 (11.1)</td> <td>26.8 (9.8)</td> <td>28.4 (11.1)</td> </tr> <tr> <td>Weight, mean (SD)</td> <td>70.2 (17.6)</td> <td>66.7 (19.0)</td> <td>67.9 (18.5)</td> </tr> <tr> <td>Hemophilia type, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Hemophilia A</td> <td>16 (36)</td> <td>29 (64)</td> <td>45 (78.9)</td> </tr> <tr> <td> Hemophilia B</td> <td>3 (25)</td> <td>9 (75)</td> <td>12 (21.1)</td> </tr> <tr> <td>Mean (SD) number of bleeding episodes in the last 6 months prior to screening</td> <td>12.3 (8.2)</td> <td>12.8 (8.2)</td> <td>12.6 (8.1)</td> </tr> <tr> <td>Number of target joints at baseline, mean (SD)</td> <td>1.5 (1.4)</td> <td>1.4 (1.4)</td> <td>1.4 (1.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Young D, et al. ASH 2021; Abstract 4. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Characteristics	BPA On-demand Arm (n=19)	Fitusiran 80-mg Arm (n=38)	Overall (N=57)	Age, mean (SD), years	28.4 (11.1)	26.8 (9.8)	28.4 (11.1)	Weight, mean (SD)	70.2 (17.6)	66.7 (19.0)	67.9 (18.5)	Hemophilia type, n (%)				Hemophilia A	16 (36)	29 (64)	45 (78.9)	Hemophilia B	3 (25)	9 (75)	12 (21.1)	Mean (SD) number of bleeding episodes in the last 6 months prior to screening	12.3 (8.2)	12.8 (8.2)	12.6 (8.1)	Number of target joints at baseline, mean (SD)	1.5 (1.4)	1.4 (1.4)	1.4 (1.4)	<p>I pazienti erano per lo più affetti da emofilia A, ma il 20% presentava emofilia B. Questo è il rapporto tipico, anche se con l'emofilia B abbiamo meno inibitori.</p> <p>Come potete vedere, questi pazienti avevano un tasso di emorragie elevato. Qui vediamo i 6 mesi precedenti lo screening: possiamo raddoppiare la cifra per ottenere un ABR più o meno pari a 25.</p> <p>Gran parte di essi presentava articolazioni bersaglio.</p>
Characteristics	BPA On-demand Arm (n=19)	Fitusiran 80-mg Arm (n=38)	Overall (N=57)																															
Age, mean (SD), years	28.4 (11.1)	26.8 (9.8)	28.4 (11.1)																															
Weight, mean (SD)	70.2 (17.6)	66.7 (19.0)	67.9 (18.5)																															
Hemophilia type, n (%)																																		
Hemophilia A	16 (36)	29 (64)	45 (78.9)																															
Hemophilia B	3 (25)	9 (75)	12 (21.1)																															
Mean (SD) number of bleeding episodes in the last 6 months prior to screening	12.3 (8.2)	12.8 (8.2)	12.6 (8.1)																															
Number of target joints at baseline, mean (SD)	1.5 (1.4)	1.4 (1.4)	1.4 (1.4)																															
<p>95</p>	<p>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH: Bleeding Events (Primary Endpoint)</p> <p>Observed Median ABR of 0.0 for Treated Bleeds (statistically significant reduction in bleeding using negative binomial model, $P < .0001$)</p> <p>Estimated Mean ABR (95% CI)</p> <table border="1"> <tr> <td>18.1 (10.60-30.81)</td> <td>1.7 (1.01-2.74)</td> </tr> </table> <p><small>IQR, interquartile range. Young D, et al. ASH 2021; Abstract 4. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	18.1 (10.60-30.81)	1.7 (1.01-2.74)	<p>Qui vediamo i dati principali. Il braccio dell'agente di bypass on-demand è indicato in blu. L'ABR mediano era pari a 17. Con fitusiran, l'ABR mediano era pari a zero.</p>																														
18.1 (10.60-30.81)	1.7 (1.01-2.74)																																	
<p>96</p>	<p>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH: Bleeding Events (Primary Endpoint)</p> <p>Observed Median ABR of 0.0 for Treated Bleeds (statistically significant reduction in bleeding using negative binomial model, $P < .0001$)</p> <p>Estimated Mean ABR (95% CI)</p> <table border="1"> <tr> <td>18.1 (10.60-30.81)</td> <td>1.7 (1.01-2.74)</td> </tr> </table> <p><small>IQR, interquartile range. Young D, et al. ASH 2021; Abstract 4. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	18.1 (10.60-30.81)	1.7 (1.01-2.74)	<p>Le medie, a sinistra, sono passate da 18 a 1,7.</p>																														
18.1 (10.60-30.81)	1.7 (1.01-2.74)																																	

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

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

<p>97</p>	<p>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH: Analysis of Patients With Zero Bleeding Events</p> <p>Zero Observed Treated Bleeding Events (statistically significant reduction in bleeding using negative binomial model, $P < .0001$)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Percentage of Patients With Zero Treated Bleeding Events</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BPA on-demand</td> <td>5.3%</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Fitusiran 80-mg prophylaxis</td> <td>65.8%</td> <td>25</td> </tr> </tbody> </table>	Treatment	Percentage of Patients With Zero Treated Bleeding Events	n	BPA on-demand	5.3%	1	Fitusiran 80-mg prophylaxis	65.8%	25	<p>Se osserviamo la percentuale di pazienti con zero emorragie, c'è stato 1 paziente sul 19,5% di pazienti del braccio on demand durante la fase principale dello studio, che ha avuto una durata di 9 mesi.</p>									
Treatment	Percentage of Patients With Zero Treated Bleeding Events	n																		
BPA on-demand	5.3%	1																		
Fitusiran 80-mg prophylaxis	65.8%	25																		
<p>98</p>	<p>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH: Analysis of Patients With Zero Bleeding Events</p> <p>Zero Observed Treated Bleeding Events (statistically significant reduction in bleeding using negative binomial model, $P < .0001$)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Percentage of Patients With Zero Treated Bleeding Events</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BPA on-demand</td> <td>5.3%</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Fitusiran 80-mg prophylaxis</td> <td>65.8%</td> <td>25</td> </tr> </tbody> </table>	Treatment	Percentage of Patients With Zero Treated Bleeding Events	n	BPA on-demand	5.3%	1	Fitusiran 80-mg prophylaxis	65.8%	25	<p>Nel braccio fitusiran quasi due terzi dei pazienti, il 66%, ha avuto zero eventi emorragici. Ovviamente si tratta di una differenza molto importante.</p>									
Treatment	Percentage of Patients With Zero Treated Bleeding Events	n																		
BPA on-demand	5.3%	1																		
Fitusiran 80-mg prophylaxis	65.8%	25																		
<p>99</p>	<p>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH: Treated Spontaneous and Joint Bleeds (Secondary Endpoints)</p> <p>Median Observed ABR for Treated Spontaneous Bleeds During Efficacy Period (statistically significant reduction in bleeding using negative binomial model, $P < .0001$)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Median Observed ABR for Treated Spontaneous Bleeds</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BPA on-demand</td> <td>13.4</td> <td>(9.1, 21.8)</td> </tr> <tr> <td>Fitusiran 80-mg prophylaxis</td> <td>0.0</td> <td>(0.0, 0.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Median Observed ABR for Treated Joint Bleeds During Efficacy Period (statistically significant reduction in bleeding using negative binomial model, $P < .0001$)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Median Observed ABR for Treated Joint Bleeds</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BPA on-demand</td> <td>11.7</td> <td>(8.4, 26.8)</td> </tr> <tr> <td>Fitusiran 80-mg prophylaxis</td> <td>0.0</td> <td>(0.0, 1.7)</td> </tr> </tbody> </table>	Treatment	Median Observed ABR for Treated Spontaneous Bleeds	95% CI	BPA on-demand	13.4	(9.1, 21.8)	Fitusiran 80-mg prophylaxis	0.0	(0.0, 0.0)	Treatment	Median Observed ABR for Treated Joint Bleeds	95% CI	BPA on-demand	11.7	(8.4, 26.8)	Fitusiran 80-mg prophylaxis	0.0	(0.0, 1.7)	<p>Se consideriamo le emorragie spontanee o trattate, notiamo le stesse riduzioni.</p>
Treatment	Median Observed ABR for Treated Spontaneous Bleeds	95% CI																		
BPA on-demand	13.4	(9.1, 21.8)																		
Fitusiran 80-mg prophylaxis	0.0	(0.0, 0.0)																		
Treatment	Median Observed ABR for Treated Joint Bleeds	95% CI																		
BPA on-demand	11.7	(8.4, 26.8)																		
Fitusiran 80-mg prophylaxis	0.0	(0.0, 1.7)																		
<p>100</p>	<p>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH: Treated Spontaneous and Joint Bleeds (Secondary Endpoints)</p> <p>Median Observed ABR for Treated Spontaneous Bleeds During Efficacy Period (statistically significant reduction in bleeding using negative binomial model, $P < .0001$)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Median Observed ABR for Treated Spontaneous Bleeds</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BPA on-demand</td> <td>13.4</td> <td>(9.1, 21.8)</td> </tr> <tr> <td>Fitusiran 80-mg prophylaxis</td> <td>0.0</td> <td>(0.0, 0.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Median Observed ABR for Treated Joint Bleeds During Efficacy Period (statistically significant reduction in bleeding using negative binomial model, $P < .0001$)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Median Observed ABR for Treated Joint Bleeds</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BPA on-demand</td> <td>11.7</td> <td>(8.4, 26.8)</td> </tr> <tr> <td>Fitusiran 80-mg prophylaxis</td> <td>0.0</td> <td>(0.0, 1.7)</td> </tr> </tbody> </table>	Treatment	Median Observed ABR for Treated Spontaneous Bleeds	95% CI	BPA on-demand	13.4	(9.1, 21.8)	Fitusiran 80-mg prophylaxis	0.0	(0.0, 0.0)	Treatment	Median Observed ABR for Treated Joint Bleeds	95% CI	BPA on-demand	11.7	(8.4, 26.8)	Fitusiran 80-mg prophylaxis	0.0	(0.0, 1.7)	<p>Confrontando l'agente di bypass on demand con fitusiran, anche qui l'ABR mediano è stato pari a zero sia per le emorragie spontanee sia per le emorragie articolari trattate, che vedete sulla destra.</p>
Treatment	Median Observed ABR for Treated Spontaneous Bleeds	95% CI																		
BPA on-demand	13.4	(9.1, 21.8)																		
Fitusiran 80-mg prophylaxis	0.0	(0.0, 0.0)																		
Treatment	Median Observed ABR for Treated Joint Bleeds	95% CI																		
BPA on-demand	11.7	(8.4, 26.8)																		
Fitusiran 80-mg prophylaxis	0.0	(0.0, 1.7)																		
<p>101</p>	<p>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH Results: Safety and Tolerability</p> <p>Overview of TEAEs</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>TEAE Category, n (%)</th> <th>BPA On-demand (n=19)</th> <th>Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=41)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any TEAE</td> <td>11 (57.9)</td> <td>38 (92.7)</td> </tr> <tr> <td>Any TESAE</td> <td>5 (26.3)</td> <td>7 (17.1)</td> </tr> <tr> <td>Any TEAESI</td> <td>0 (0)</td> <td>11 (26.8)</td> </tr> <tr> <td>Any TEAE leading to treatment discontinuation</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (2.4)</td> </tr> <tr> <td>Any TEAE leading to death</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> </tbody> </table>	TEAE Category, n (%)	BPA On-demand (n=19)	Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=41)	Any TEAE	11 (57.9)	38 (92.7)	Any TESAE	5 (26.3)	7 (17.1)	Any TEAESI	0 (0)	11 (26.8)	Any TEAE leading to treatment discontinuation	0 (0)	1 (2.4)	Any TEAE leading to death	0 (0)	0 (0)	<p>Ci sono stati alcuni eventi avversi, 11 eventi avversi emergenti dal trattamento di particolare interesse nel gruppo fitusiran.</p>
TEAE Category, n (%)	BPA On-demand (n=19)	Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=41)																		
Any TEAE	11 (57.9)	38 (92.7)																		
Any TESAE	5 (26.3)	7 (17.1)																		
Any TEAESI	0 (0)	11 (26.8)																		
Any TEAE leading to treatment discontinuation	0 (0)	1 (2.4)																		
Any TEAE leading to death	0 (0)	0 (0)																		

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

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

<p>102</p>	<p>Fitusiran Phase 3 ATLAS-INH Results: Safety and Tolerability (cont)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AESI Category Preferred Term, n (%)</th> <th>BPA On-demand (n=19)</th> <th>Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=41)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">TEAESis</td> </tr> <tr> <td colspan="3">ALT or AST elevations >3 x ULN</td> </tr> <tr> <td>Increased transaminases</td> <td>0 (0)</td> <td>5 (12.2)</td> </tr> <tr> <td>Increased ALT</td> <td>0 (0)</td> <td>4 (9.8)</td> </tr> <tr> <td>Increased hepatic enzyme</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (2.4)</td> </tr> <tr> <td>Cholestasis</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (2.4)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Suspected or confirmed TEs</td> </tr> <tr> <td>Deep vein thrombosis</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (2.4)</td> </tr> <tr> <td>Subclavian vein thrombosis</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (2.4)</td> </tr> <tr> <td>Thrombophlebitis superficial</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (2.4)</td> </tr> <tr> <td>Thrombosis</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (2.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Differences in reported TEAESis between the fitusiran prophylaxis arm and BPA on-demand arm were consistent with previously identified risks of fitusiran</p> <p><small>ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ULN, upper limit of normal. Young D, et al. ASH 2017, Abstract 4. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	AESI Category Preferred Term, n (%)	BPA On-demand (n=19)	Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=41)	TEAESis			ALT or AST elevations >3 x ULN			Increased transaminases	0 (0)	5 (12.2)	Increased ALT	0 (0)	4 (9.8)	Increased hepatic enzyme	0 (0)	1 (2.4)	Cholestasis	0 (0)	1 (2.4)	Suspected or confirmed TEs			Deep vein thrombosis	0 (0)	1 (2.4)	Subclavian vein thrombosis	0 (0)	1 (2.4)	Thrombophlebitis superficial	0 (0)	1 (2.4)	Thrombosis	0 (0)	1 (2.4)	<p>Come potete vedere in alto, si è trattato per lo più di innalzamenti dell'ALT.</p> <p>Nessuno di essi ha portato all'interruzione della terapia con il farmaco in studio. La maggioranza si è risolta con il tempo o è rimasta stabile a livelli non preoccupanti. Questi pazienti hanno quindi proseguito la terapia nonostante gli innalzamenti dell'AST/ALT. Ma, ripeto, i valori non erano molto elevati.</p> <p>Poi ci sono stati 2 casi di trombosi venosa profonda. Potrebbe sembrare che siano stati 4, ma la parentesi graffa dovrebbe essere un po' più in basso. I primi 3 in realtà si riferiscono allo stesso paziente: sono solo stati utilizzati nomi diversi per indicare il coagulo: trombosi venosa profonda, trombosi della vena succlavia, una forma superficiale di flebite.</p> <p>L'altro paziente ha avuto un sospetto evento trombotico detto "trombosi dei vasi spinali", che non è stato ben confermato.</p> <p>Questi sono gli eventi avversi di particolare interesse.</p>
AESI Category Preferred Term, n (%)	BPA On-demand (n=19)	Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=41)																																				
TEAESis																																						
ALT or AST elevations >3 x ULN																																						
Increased transaminases	0 (0)	5 (12.2)																																				
Increased ALT	0 (0)	4 (9.8)																																				
Increased hepatic enzyme	0 (0)	1 (2.4)																																				
Cholestasis	0 (0)	1 (2.4)																																				
Suspected or confirmed TEs																																						
Deep vein thrombosis	0 (0)	1 (2.4)																																				
Subclavian vein thrombosis	0 (0)	1 (2.4)																																				
Thrombophlebitis superficial	0 (0)	1 (2.4)																																				
Thrombosis	0 (0)	1 (2.4)																																				
<p>103</p>	<p>Other Rebalancing Agents</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibitors of coagulation inhibitors <ul style="list-style-type: none"> – Inhibitors of TFPI – Inhibitors of APC and PC – Inhibitors of PS ▪ Administered subcutaneously <ul style="list-style-type: none"> – Some are daily – Some are weekly – Some are monthly 	<p>Non ho tempo per parlare di queste altre molecole. Per alcune di esse sono disponibili dati clinici.</p>																																				

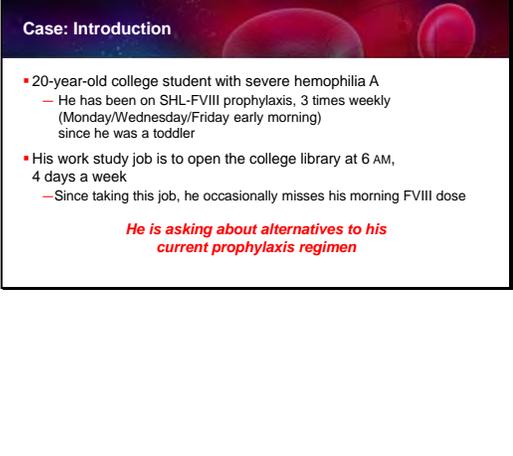
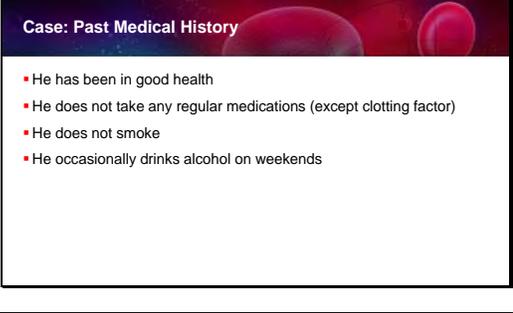
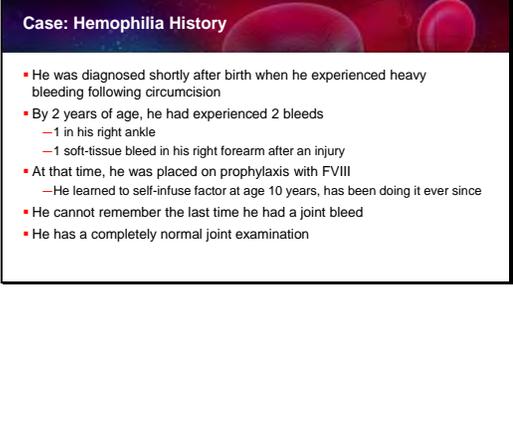
Cambiamento degli obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

<p>104</p>	<p>Molecules in Development</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>MOA</th> <th>Molecule</th> <th>Development Stage</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Anti-TFPI</td> <td>BAY1093884 (Bayer)</td> <td>Program discontinued</td> <td>3 thrombotic events led to discontinuation</td> </tr> <tr> <td>MG1113 (Green Cross)</td> <td>Phase 1</td> <td>Single ascending dose phase 1 study has started</td> </tr> <tr> <td>Marstacimab (Pfizer)</td> <td>Phase 3</td> <td>Weekly subcutaneous dosing; phase 3 just started</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Anti-APC</td> <td>Concizumab (Novo Nordisk)</td> <td>Phase 3</td> <td>Daily subcutaneous dosing Plan for a weekly dosing study 3 TEs in phase 3 led to pause in study Mitigation strategy developed and study will resume soon</td> </tr> <tr> <td>Serpin PC (Apotex)</td> <td>Phase 1</td> <td>Phase 1 study has started</td> </tr> <tr> <td>Anti-APC</td> <td>Anti-APC mAb</td> <td>Preclinical</td> <td>Last data from ASH 2016 abstract; unclear if this program is ongoing</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Anti-PS</td> <td>PS siRNA</td> <td>Preclinical</td> <td>Data only available from a Blood paper in 2018;</td> </tr> <tr> <td>Anti-PS mAb</td> <td>Preclinical</td> <td>unclear if this program is continuing</td> </tr> </tbody> </table>	MOA	Molecule	Development Stage	Comments	Anti-TFPI	BAY1093884 (Bayer)	Program discontinued	3 thrombotic events led to discontinuation	MG1113 (Green Cross)	Phase 1	Single ascending dose phase 1 study has started	Marstacimab (Pfizer)	Phase 3	Weekly subcutaneous dosing; phase 3 just started	Anti-APC	Concizumab (Novo Nordisk)	Phase 3	Daily subcutaneous dosing Plan for a weekly dosing study 3 TEs in phase 3 led to pause in study Mitigation strategy developed and study will resume soon	Serpin PC (Apotex)	Phase 1	Phase 1 study has started	Anti-APC	Anti-APC mAb	Preclinical	Last data from ASH 2016 abstract; unclear if this program is ongoing	Anti-PS	PS siRNA	Preclinical	Data only available from a Blood paper in 2018;	Anti-PS mAb	Preclinical	unclear if this program is continuing	<p>Vorrei solo presentavi questa tabella. Sono le molecole anti-TFPI. Innanzitutto, la molecola Bayer non è più in fase di sviluppo a causa di eventi trombotici.</p> <p>Poi c'è il prodotto di Pfizer, marstacimab, che è in fase 3.</p> <p>Anche Concizumab è in fase 3. Si sono verificati alcuni eventi trombotici che hanno costretto a una pausa nello studio e allo sviluppo di una strategia di mitigazione. Poi lo studio è ripartito. Qui si dice che ripartirà a breve, ma in realtà è già ripartito da un po'.</p> <p>La molecola SerpinPC è in fase 1 e presto partirà la fase 3.</p> <p>Non sono a conoscenza di quanto stia accadendo con gli altri due prodotti in basso, l'anticorpo monoclonale anti-APC o le molecole antagoniste della proteina S.</p> <p>E questo era un breve riassunto su queste molecole.</p>																																																																								
MOA	Molecule	Development Stage	Comments																																																																																																							
Anti-TFPI	BAY1093884 (Bayer)	Program discontinued	3 thrombotic events led to discontinuation																																																																																																							
	MG1113 (Green Cross)	Phase 1	Single ascending dose phase 1 study has started																																																																																																							
	Marstacimab (Pfizer)	Phase 3	Weekly subcutaneous dosing; phase 3 just started																																																																																																							
Anti-APC	Concizumab (Novo Nordisk)	Phase 3	Daily subcutaneous dosing Plan for a weekly dosing study 3 TEs in phase 3 led to pause in study Mitigation strategy developed and study will resume soon																																																																																																							
	Serpin PC (Apotex)	Phase 1	Phase 1 study has started																																																																																																							
Anti-APC	Anti-APC mAb	Preclinical	Last data from ASH 2016 abstract; unclear if this program is ongoing																																																																																																							
Anti-PS	PS siRNA	Preclinical	Data only available from a Blood paper in 2018;																																																																																																							
	Anti-PS mAb	Preclinical	unclear if this program is continuing																																																																																																							
<p>105</p>	<p>Gene Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> 1-time infusion with the goal to provide a "therapeutic" factor level permanently (aspirational goal) 	<p>Infine, parliamo brevemente della terapia genica. Si tratta di un'infusione una tantum con l'obiettivo di raggiungere quello che chiamiamo "livello terapeutico" del fattore, possibilmente in modo permanente. Lo scopo finale è appunto quello di ottenere un effetto permanente.</p>																																																																																																								
<p>106</p>	<p>Clinical Trials in Hemophilia A</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Product Name(s)</th> <th>Name(s) of Active Ingredient</th> <th>Developer/Manufacturer</th> <th>Development Stage</th> <th>Dose Identified</th> <th>Pre GT Lead-In Study Started</th> <th>GT Dosing Started</th> <th>GT Dosing Completed</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Roctacovec (valoctocogene rotaparvovec)</td> <td>AAV5-huFVIII-SQ</td> <td>Bufilem</td> <td>Phase 3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Roctacovec (valoctocogene rotaparvovec)</td> <td>AAV5-DIG</td> <td>Pfizer (Gilead)</td> <td>Phase 3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>SPK-8011</td> <td>AAV5-Spark200</td> <td>Roche/Spark</td> <td>Phase 3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>BAY-1942B BAY-259923</td> <td>AAV5-SPK1788</td> <td>Bayer</td> <td>Phase 1/2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Spark-8016</td> <td>AAV5-Spark200</td> <td>Spark</td> <td>Phase 1/2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Go-B</td> <td>AAV5D8-based encoding FVIII-V3 variant</td> <td>UCL/SL Jude</td> <td>Phase 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ET3</td> <td>HSC and lentivirus</td> <td>Expression Therapeutics</td> <td>Phase 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>YUVA-GT-F001</td> <td>HSCMSC and lentivirus</td> <td>SGRM</td> <td>Phase 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Phaigostar (MGT)</td> <td>Autologous CD34+PBSC transduced with a lentiviral vector</td> <td>MC Vaccines</td> <td>Phase 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>TAK-754 (formerly BAX 880/0904)</td> <td>AAV5-based gene therapy (BDO) FVIII-S5 variant</td> <td>Takeda</td> <td>Discontinued</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Spark-8016 (preclinical)</td> <td>AAV5-Spark200</td> <td>Spark</td> <td>Phase 1/2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>AMT-130 (preclinical)</td> <td>AAV5-based gene therapy using a F1X variant (F1X-F1XV)</td> <td>AmCure</td> <td>Preclinical studies</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Product Name(s)	Name(s) of Active Ingredient	Developer/Manufacturer	Development Stage	Dose Identified	Pre GT Lead-In Study Started	GT Dosing Started	GT Dosing Completed	Roctacovec (valoctocogene rotaparvovec)	AAV5-huFVIII-SQ	Bufilem	Phase 3					Roctacovec (valoctocogene rotaparvovec)	AAV5-DIG	Pfizer (Gilead)	Phase 3					SPK-8011	AAV5-Spark200	Roche/Spark	Phase 3					BAY-1942B BAY-259923	AAV5-SPK1788	Bayer	Phase 1/2					Spark-8016	AAV5-Spark200	Spark	Phase 1/2					Go-B	AAV5D8-based encoding FVIII-V3 variant	UCL/SL Jude	Phase 1					ET3	HSC and lentivirus	Expression Therapeutics	Phase 1					YUVA-GT-F001	HSCMSC and lentivirus	SGRM	Phase 1					Phaigostar (MGT)	Autologous CD34+PBSC transduced with a lentiviral vector	MC Vaccines	Phase 1					TAK-754 (formerly BAX 880/0904)	AAV5-based gene therapy (BDO) FVIII-S5 variant	Takeda	Discontinued					Spark-8016 (preclinical)	AAV5-Spark200	Spark	Phase 1/2					AMT-130 (preclinical)	AAV5-based gene therapy using a F1X variant (F1X-F1XV)	AmCure	Preclinical studies					<p>Sono in corso diversi studi clinici con il FVIII. Ce ne sono tre in fase 3, relativi a valoctocogene roxaparvovec, giroctocogene fitelparvovec e alla molecola di Spark.</p> <p>Poi ce ne sono altri in fasi precedenti, per alcuni lo sviluppo sta andando avanti.</p>
Product Name(s)	Name(s) of Active Ingredient	Developer/Manufacturer	Development Stage	Dose Identified	Pre GT Lead-In Study Started	GT Dosing Started	GT Dosing Completed																																																																																																			
Roctacovec (valoctocogene rotaparvovec)	AAV5-huFVIII-SQ	Bufilem	Phase 3																																																																																																							
Roctacovec (valoctocogene rotaparvovec)	AAV5-DIG	Pfizer (Gilead)	Phase 3																																																																																																							
SPK-8011	AAV5-Spark200	Roche/Spark	Phase 3																																																																																																							
BAY-1942B BAY-259923	AAV5-SPK1788	Bayer	Phase 1/2																																																																																																							
Spark-8016	AAV5-Spark200	Spark	Phase 1/2																																																																																																							
Go-B	AAV5D8-based encoding FVIII-V3 variant	UCL/SL Jude	Phase 1																																																																																																							
ET3	HSC and lentivirus	Expression Therapeutics	Phase 1																																																																																																							
YUVA-GT-F001	HSCMSC and lentivirus	SGRM	Phase 1																																																																																																							
Phaigostar (MGT)	Autologous CD34+PBSC transduced with a lentiviral vector	MC Vaccines	Phase 1																																																																																																							
TAK-754 (formerly BAX 880/0904)	AAV5-based gene therapy (BDO) FVIII-S5 variant	Takeda	Discontinued																																																																																																							
Spark-8016 (preclinical)	AAV5-Spark200	Spark	Phase 1/2																																																																																																							
AMT-130 (preclinical)	AAV5-based gene therapy using a F1X variant (F1X-F1XV)	AmCure	Preclinical studies																																																																																																							

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

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

110	 <p>Case Study</p>	<p>Ho preparato per voi un caso di studio di uno studente universitario di 20 anni affetto da emofilia A grave.</p>
111	 <p>Case: Introduction</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 20-year-old college student with severe hemophilia A <ul style="list-style-type: none"> – He has been on SHL-FVIII prophylaxis, 3 times weekly (Monday/Wednesday/Friday early morning) since he was a toddler ▪ His work study job is to open the college library at 6 AM, 4 days a week <ul style="list-style-type: none"> – Since taking this job, he occasionally misses his morning FVIII dose <p><i>He is asking about alternatives to his current prophylaxis regimen</i></p>	<p>È stato in trattamento con una molecola di profilassi a emivita standard 3 volte a settimana sin dall'età neonatale.</p> <p>Oggi partecipa a un progetto scuola/lavoro, deve aprire la biblioteca dell'università di mattina presto, per cui ha difficoltà ad assumere le dosi all'inizio della giornata. Per questo motivo non è stato molto aderente.</p> <p>Ora ha chiesto informazioni sulle alternative all'attuale regime di profilassi.</p>
112	 <p>Case: Past Medical History</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ He has been in good health ▪ He does not take any regular medications (except clotting factor) ▪ He does not smoke ▪ He occasionally drinks alcohol on weekends 	<p>Per il resto, è in buona salute. Non assume altri farmaci. Non fuma. Beve occasionalmente alcolici.</p>
113	 <p>Case: Hemophilia History</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ He was diagnosed shortly after birth when he experienced heavy bleeding following circumcision ▪ By 2 years of age, he had experienced 2 bleeds <ul style="list-style-type: none"> – 1 in his right ankle – 1 soft-tissue bleed in his right forearm after an injury ▪ At that time, he was placed on prophylaxis with FVIII <ul style="list-style-type: none"> – He learned to self-infuse factor at age 10 years, has been doing it ever since ▪ He cannot remember the last time he had a joint bleed ▪ He has a completely normal joint examination 	<p>La diagnosi gli è stata fatta poco dopo la nascita, quando ha avuto un'emorragia grave in seguito alla circoncisione. Per il resto, si è trattato di un decorso tipico. Non leggerò tutto per motivi di tempo.</p> <p>Non ha mai avuto emorragie articolari ed è stato abbastanza regolare nel sottoporsi alle infusioni. Quindi, in linea generale, è stato piuttosto aderente al piano terapeutico. È solo che l'inizio della giornata lavorativa alle 6 del mattino rende tutto molto difficile.</p>

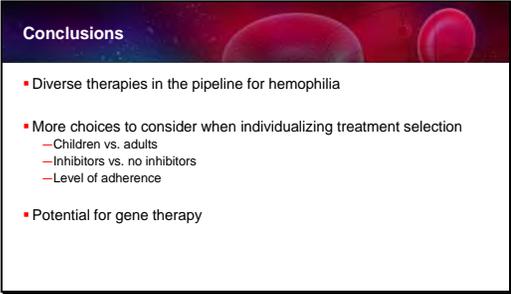
Cambiamento degli obiettivi nell'emofilia A e B: nuovi trattamenti mirati al meccanismo intrinseco della patologia

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

114	<p>Case: Hemophilia History (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ As a child he was active but never participated in sports ▪ He is now becoming more active <ul style="list-style-type: none"> — He goes to the campus gym where he is working out regularly — He is also playing soccer with friends on the weekends <p><i>He is interested in a more convenient dosing schedule, but is concerned about having bleeds</i></p>	<p>Ha anche iniziato a fare più attività fisica, per cui sarebbe interessato a un regime posologico più comodo, ma teme di andare incontro a emorragie, visto che finora è riuscito a gestirle piuttosto bene.</p>
115	<p>Case: What Treatment Would You Consider?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BIVV001 (investigational) – 1x a week dosage 	<p>Quindi, che molecola scegliereste per lui? Il BIV001 non è ancora disponibile, ma trattandosi di un regime monosettimanale, potrebbe assumerlo nei fine settimana, così non avrebbe problemi di interferenza con il lavoro. Questo regime gli permetterebbe di avere livelli elevati per tutta la settimana, per cui dovrebbe aiutarlo anche con l'attività fisica.</p>
116	<p>Case: What Treatment Would You Consider?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BIVV001 (investigational) – 1x a week dosage ▪ Subcutaneous therapy options 	<p>D'altra parte, il paziente potrebbe richiedere un tipo di terapia diversa, ad esempio una sottocutanea somministrabile ogni 2-4 settimane, una volta al mese o ancora più di rado. Oggi esistono alcune opzioni sottocutanee con emicizumab, ma ne sono previste altre per il futuro.</p>
117	<p>Case: What Treatment Would You Consider?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BIVV001 (investigational) – 1x a week dosage ▪ Subcutaneous therapy options ▪ Importance of shared decision-making and assessing preference <ul style="list-style-type: none"> — High bleed protection focus — Low treatment burden focus — Combination of both factors 	<p>Quindi credo che il punto chiave sia conoscere bene i propri pazienti. Chiedetegli cos'è importante per loro: è più importante un'elevata protezione dalle emorragie, un carico di trattamento molto basso, ecc.? Oppure una combinazione di questi aspetti? I pazienti potrebbero volere una riduzione del carico del trattamento e al tempo stesso essere certi di essere protetti per le attività che svolgono.</p> <p>Queste sono le domande che dovete fare. E poi dovete conoscere le molecole disponibili attualmente e nel prossimo</p>

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

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

		futuro, in modo da fare la scelta migliore per il vostro paziente.
118	 <p>Conclusions</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Diverse therapies in the pipeline for hemophilia▪ More choices to consider when individualizing treatment selection<ul style="list-style-type: none">— Children vs. adults— Inhibitors vs. no inhibitors— Level of adherence▪ Potential for gene therapy	<p>Quindi, riassumendo, sono in arrivo molte terapie per l'emofilia. In passato dovevamo solo decidere quale terapia dei fattori usare, perché era l'unica opzione disponibile. Non abbiamo avuto molta scelta fino all'arrivo dei fattori FVIII a emivita estesa; con quelli abbiamo iniziato ad avere opzioni.</p> <p>Ma adesso c'è anche emicizumab, e in futuro ci sarà anche efanesoctocog alfa. E in un futuro non molto lontano ci saranno anche concizumab, fitusiran e marstacimab. Presto avrete quindi a disposizione molte opzioni per i vostri pazienti con emofilia A e B.</p> <p>Sono bambini? Adulti? Hanno inibitori? Non hanno inibitori? Sono aderenti? Non sono aderenti? Dobbiamo porre molte domande per fare la scelta migliore.</p> <p>E non dimentichiamo la terapia genica. Per i pazienti con più di 18 anni, potrebbe diventare un'opzione fattibile: praticare un'unica infusione che protegga dalle emorragie e che non richieda la ripetizione del trattamento con nessun tipo di prodotto per anni. E forse anche per sempre, anche se, come dicevo, non è ancora certo. Dobbiamo ancora studiare l'evoluzione di questi dati.</p>

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

Emostasi nell'emofilia: il miglioramento della conoscenza della malattia favorisce i nuovi trattamenti

119		E con questo la nostra discussione è terminata. Grazie.
-----	---	---