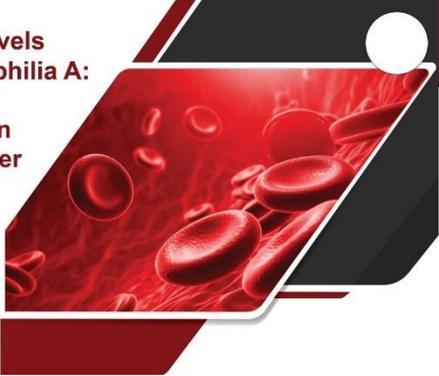
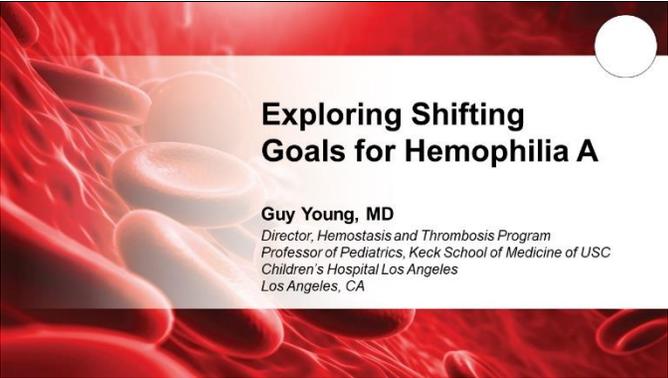


Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

<p>1.</p>	<p>Reaching New Levels of Care for Hemophilia A: Exploring Novel Strategies to Attain and Maintain Higher Factor Levels</p> 	<p><i>[Dr. Guy Young]</i></p> <p>Buongiorno a tutti, mi chiamo Guy Young e abbiamo un fantastico programma per voi dal titolo "Raggiungere nuovi livelli di cura per l'emofilia A: esplorare nuove strategie per raggiungere e mantenere livelli di fattore più elevati".</p>
<p>2.</p>	<p>Achieving Freedom From Bleeding: Exploring the Evolving Evidence on New and Emerging Treatment Strategies to Maintain Higher FVIII Levels</p> 	<p>Il sottotitolo di questa sezione è "Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati".</p>
<p>3.</p>	<p>Faculty</p>  <p>Guy Young, MD (Course Director) <small>Director, Hemostasis and Thrombosis Program Professor of Pediatrics Keck School of Medicine of USC Children's Hospital Los Angeles Los Angeles, CA</small></p> <p>Angela C. Weyand, MD <small>Clinical Associate Professor Pediatric Hematology/Oncology, Pediatrics Ann Arbor, MI</small></p> <p>Michiel Coppens, MD, PhD <small>Internist, Vascular Medicine and Hemophilia Amsterdam UMC Acting Head, Haemophilia Treatment Center Department of Vascular Medicine, Amsterdam Cardiovascular Sciences Amsterdam, The Netherlands</small></p>	<p>Lavoro presso il Children's Hospital di Los Angeles e sono il direttore dell'Hemostasis and Thrombosis Center. Abbiamo con noi la dr.ssa Angela Weyand, Clinical Associate Professor presso l'Università del Michigan ad Ann Arbor, Michigan e il dr. Michiel Coppens, PhD, internista, specializzato in medicina vascolare e in emofilia presso l'Università di Amsterdam.</p>
<p>4.</p>	<p>Exploring Shifting Goals for Hemophilia A</p> <p>Guy Young, MD <small>Director, Hemostasis and Thrombosis Program Professor of Pediatrics, Keck School of Medicine of USC Children's Hospital Los Angeles Los Angeles, CA</small></p> 	<p>Aprirò questa discussione o questo programma esplorando gli obiettivi mutevoli per l'emofilia A.</p>

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

5.	<p>Prophylaxis With FVIII Replacement in Hemophilia A</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Factor prophylaxis entails the scheduled infusion of FVIII replacement therapy to prevent bleeding episodes and their associated complications▪ 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>The original goal of prophylaxis was to maintain factor levels >1%-2%</p>	<p>Profilassi con sostituzione del fattore VIII. Questo è stato il nostro pilastro per diversi decenni, in effetti. In Europa si risale probabilmente a 50 anni fa o forse anche più in là. La profilassi con fattore prevede l'infusione pianificata della terapia sostitutiva del fattore VIII per prevenire episodi emorragici e le complicanze a essi associate. La sua definizione è vaga, ci sono alcune definizioni diverse, ma essenzialmente con profilassi primaria si intende l'inizio del trattamento con il fattore prima di qualsiasi emartro, che sarebbe l'opzione preferibile, o dopo 1 o 2 emartri, ma prima di qualsiasi malattia articolare evidente. La profilassi secondaria consisterebbe nell'inizio della terapia sostitutiva con fattore dopo l'insorgenza della malattia articolare per prevenire ulteriori sanguinamenti e, in definitiva, si spera, migliorare la qualità di vita a lungo termine. Ora, l'obiettivo originale della profilassi era quello di mantenere i livelli del fattore al di sopra dell'1%. Ciò deriva dai dati degli anni '60 e '70, in particolare della Svezia, ma anche dei Paesi Bassi, dove questo obiettivo è stato in grado di migliorare sostanzialmente la qualità di vita dei pazienti rispetto al trattamento episodico. Questo è stato lo standard per molti decenni, fino agli anni '90 e 2000.</p>
----	---	--

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

6.

SHL vs EHL (First-Generation) FVIII

	SHL FVIII Replacement Therapy	EHL FVIII Replacement Therapy
Type	Traditional FVIII	FVIII attached to Fc, albumin, or PEG (single chain FVIII)
Half-life	Standard (12 hours)	Extended 1.5x, approximately 18 hours
Dosage frequency	Typically administered 3 times weekly (sometimes every other day)	Given twice weekly or every 4-5 days (more often to maintain higher trough levels)
Trough levels	Maintained at approximately 1%-2%	Approximately 5% (variable)

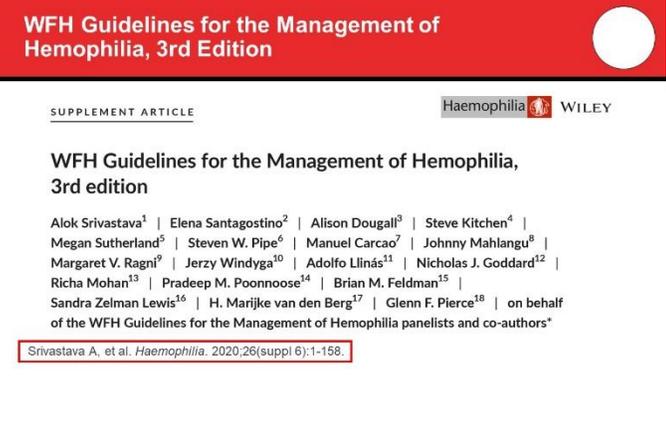
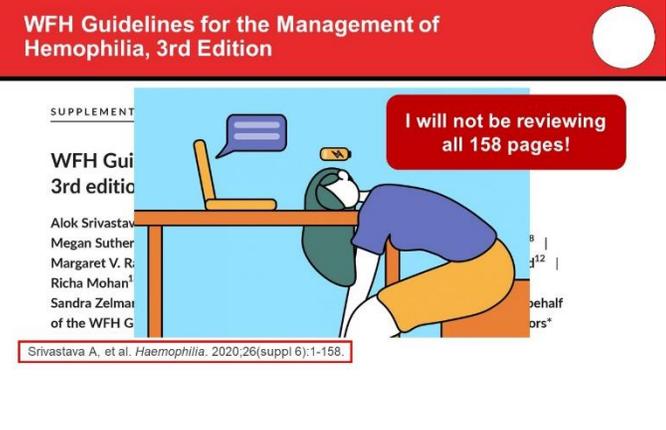
EHL, extended half-life; PEG, polyethylene glycol; SHL, standard half-life.

Ora abbiamo diverse opzioni per il fattore VIII. Abbiamo un fattore VIII a emivita standard e uno a emivita prolungata, che qui definisco emivita prolungata di prima generazione. Un po' più tardi sentirete parlare di una molecola che presenta un'attività un po' diversa dai fattori a emivita prolungata, chiamata efanesoctocog alfa, quindi, finché non avremo un termine per quella nuova categoria, posto che l'avremo, chiameremo il fattore VIII a emivita prolungata, a emivita prolungata di prima generazione, un termine che non usiamo tipicamente in questo momento. Osserviamo i 2 agenti in questa tabella: il meccanismo d'azione per il fattore VIII a emivita prolungata è la molecola di fusione Fc del fattore VIII o il polietilenglicole (PEG). L'estensione dell'emivita dei prodotti a emivita prolungata è di circa 1,5 volte, si passa quindi da 12 ore a 18 ore. Non siamo stati in grado di ottenere un'emivita più lunga con questi prodotti, che chiamiamo a emivita prolungata di prima generazione. Più tardi sentirete parlare di una molecola più recente che mostra un'attività migliore. La frequenza di dosaggio per queste terapie con fattore VIII a emivita prolungata è generalmente ogni 3-5 giorni o due volte a settimana. Questo è quanto risulta dalle informazioni sulla prescrizione dei 4 farmaci attualmente disponibili in questa categoria. E la frequenza di dosaggio è migliore rispetto alla terapia sostitutiva con fattore VIII a emivita standard, che in genere è 3 volte a settimana o a giorni alterni. I livelli di valle con il fattore VIII a emivita standard, come ho già detto, sono tipicamente compresi tra l'1% e

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

		<p>il 2%. Quindi, a meno che non si esegua la somministrazione ogni giorno, non si potrà raggiungere un livello di valle migliore di quello. L'emivita prolungata dei fattori VIII presenta una certa variabilità. Alcuni presentano livelli bassi, anche tra l'1% e il 2%, ma con somministrazioni meno frequenti. Altri sono riusciti ad arrivare fino a un intervallo dal 3% al 5%. È abbastanza variabile tra i prodotti e tra gli studi, a seconda che si stia cercando di ridurre al minimo le infusioni o di mantenere i livelli di fattore VIII un po' più alti.</p>
7.	<div data-bbox="284 766 950 850" style="background-color: red; color: white; padding: 5px; display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> Joint Bleeding and Hemophilia Severity ○ </div> <div data-bbox="365 861 860 1113" style="text-align: center;"> <p>FVIII Levels and Risk of Joint Bleeds</p> <p>Annual number of joint bleeds</p> <p>FVIII activity (IU/dL)</p> <p>12%</p> <p><small>Reproduced for educational purposes only from Dai UH EM, et al. Haemophilia. 2011;17:805-803.</small></p> </div>	<p>Questa è una diapositiva piuttosto famosa che abbiamo visto in molti seminari ed è di uno studio sulla storia naturale nei Paesi Bassi. Fondamentalmente, esaminava i pazienti con tutti i livelli di emofilia A, lieve, moderata e grave, osservando il numero di ematridi in relazione al livello di fattore VIII al basale. Si possono vedere diversi punti di flesso, per esempio al di sotto del 3% si nota un forte aumento del numero di sanguinamenti annuali, che era atteso. Un punto di flesso più piccolo al 5%, passando dal 5% al 3%. Quindi, la linea è abbastanza piatta tra circa il 5% e il 10%, ma si ha un altro piccolo punto di flesso una volta superato il 10%. E sopra il 12% la linea è piatta e praticamente a zero ematridi. Quindi, quello che capiamo da questo grafico è, prima di tutto, che il livello al basale del fattore VIII determina sicuramente ed è correlato al numero di ematridi previsti, ma anche che una volta superato il 12% (alcuni dicono circa il 15%), si prevede che il numero di ematridi sarà davvero molto basso e, di fatto, prossimo allo zero.</p>

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

		<p>NOTA:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Clinical severity of hemophilia A...Den Uijl IE, et al. 2011, p850, col 2, Fig 2. <ul style="list-style-type: none"> ➤ Al di sopra di 5 UI dL⁻¹ di fattore VIII, all'età alla diagnosi, all'inizio del trattamento, gli ematriti hanno continuato ad aumentare costantemente, mentre nei pazienti con più di 12 UI dL⁻¹ di fattore VIII gli episodi di ematrito sono diminuiti fino a circa zero 2. Documento 179 del MASAC NHF: suggerisce l'obiettivo di mantenere livelli di valle di fattore VIII o fattore IX superiori all'1% tra una dose e la successiva.
8.	 <p>WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition</p> <p>SUPPLEMENT ARTICLE</p> <p>Haemophilia WILEY</p> <p>WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition</p> <p>Alok Srivastava¹ Elena Santagostino² Allison Dougal³ Steve Kitchen⁴ Megan Sutherland⁵ Steven W. Pipe⁶ Manuel Carcao⁷ Johnny Mahlangu⁸ Margaret V. Ragni⁹ Jerzy Windyga¹⁰ Adolfo Llinás¹¹ Nicholas J. Goddard¹² Richa Mohan¹³ Pradeep M. Poonnoose¹⁴ Brian M. Feldman¹⁵ Sandra Zelman Lewis¹⁶ H. Marijke van den Berg¹⁷ Glenn F. Pierce¹⁸ on behalf of the WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors*</p> <p>Srivastava A. et al. <i>Haemophilia</i>. 2020;26(suppl 6):1-158.</p>	<p>Queste sono le linee guida della Federazione Mondiale dell'Emofilia (World Federation of Hemophilia, WFH) pubblicate nel 2020. Sono mostrati alcuni dei principali autori. Ci sono molti capitoli. Infatti, come si vede in fondo, ci sono 158 pagine di questo articolo o di queste linee guida, e la buona notizia per voi, e ancora migliore per me, è che non le esamineremo tutte.</p>
9.	 <p>WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition</p> <p>SUPPLEMENT</p> <p>WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition</p> <p>Alok Srivastava¹ Elena Santagostino² Allison Dougal³ Steve Kitchen⁴ Megan Sutherland⁵ Steven W. Pipe⁶ Manuel Carcao⁷ Johnny Mahlangu⁸ Margaret V. Ragni⁹ Jerzy Windyga¹⁰ Adolfo Llinás¹¹ Nicholas J. Goddard¹² Richa Mohan¹³ Pradeep M. Poonnoose¹⁴ Brian M. Feldman¹⁵ Sandra Zelman Lewis¹⁶ H. Marijke van den Berg¹⁷ Glenn F. Pierce¹⁸ on behalf of the WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors*</p> <p>Srivastava A. et al. <i>Haemophilia</i>. 2020;26(suppl 6):1-158.</p>	<p>Sarebbe piuttosto impegnativo seguire un webinar su Zoom. Quindi, selezionerò alcuni punti salienti.</p>

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

10.	<p>WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition: Prophylaxis</p> <ul style="list-style-type: none">▪ All patients with severe hemophilia A and B should be receiving prophylaxis that is sufficient to prevent bleeds at all times▪ In countries with less access to factor, WFH recommends prophylaxis to those patients as well though with less intensive regimens▪ When prophylaxis is not available, on-demand treatment must be available for early bleed treatment <p><small>WFH: World Federation of Hemophilia Srinivasan A. et al. Hemophilia. 2020;26(suppl 5):1-153.</small></p>	<p>Per esempio, il capitolo sulla profilassi afferma che tutti i pazienti con emofilia A e B grave dovrebbero ricevere una profilassi sufficiente a prevenire in ogni momento i sanguinamenti. È un'affermazione piuttosto forte, ma penso che in definitiva sia questo l'obiettivo della profilassi: prevenire sempre i sanguinamenti. Nei Paesi con minore accesso al fattore le linee guida della WFH (ovviamente, la W significa World, mondo, e queste linee guida sono infatti valide in tutto il mondo) raccomandano la profilassi anche per questi pazienti, anche se potenzialmente con regimi meno intensivi da gestire per diminuire il costo. E quando la profilassi non è disponibile (e attenzione, le raccomandazioni dicono che tutti i pazienti dovrebbero essere in profilassi, ma sappiamo che in alcuni Paesi non è disponibile), come minimo dovrebbero avere a disposizione un trattamento al bisogno come trattamento precoce dei sanguinamenti.</p>
-----	---	---

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

11.	<p>WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition: Prophylaxis (cont)</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Early initiation of prophylaxis is recommended with clotting factor concentrates or other agents prior to the onset of joint bleeding or by age 3 years<ul style="list-style-type: none">— This is primary prophylaxis▪ All forms of prophylaxis are superior to episodic therapy<ul style="list-style-type: none">— pdFVIII/FIX, rFVIII/FIX, SHL, EHL, and emicizumab▪ New therapeutic options:<ul style="list-style-type: none">— Efanesoctocog alfa and valoctocogene roxaparvovec – approved after the publication of the guidelines <p><small>pdFVIII: plasma-derived factor VIII; rFVIII: recombinant factor VIII; SHL: Shire; EHL: Ely Lilly; emicizumab: Hemlibra; Efanesoctocog alfa: Hemlibra; valoctocogene roxaparvovec: Eloctate</small></p>	<p>Inoltre, si raccomanda di iniziare precocemente la profilassi con concentrati di fattori della coagulazione o altri agenti prima della comparsa di ematriti o entro i 3 anni di età. In altre parole, nessuno dovrebbe iniziare la profilassi dopo i 3 anni di età. Infatti, nell'emofilia grave e nella maggior parte dei casi di emofilia moderata, un ematrito diventa evidente ben al di sotto dei 3 anni, in genere intorno a 1 o 1,5 anni. E questa è quella che viene considerata profilassi primaria. E poi, tutte le forme di profilassi sono considerate superiori alla terapia episodica. In altre parole, se c'è un Paese in cui è disponibile il fattore VIII o il fattore IX derivati dal plasma o ciò che è disponibile, va bene e funziona bene. Se si tratta di un fattore VIII o IX ricombinante a emivita standard, va bene. Se sono disponibili prodotti a emivita prolungata e magari emicizumab, ancora meglio. Ma il punto è che qualsiasi tipo di profilassi è meglio di nessuna profilassi. Ora, da quando tali linee guida sono state pubblicate, sono diventate disponibili nuove opzioni terapeutiche. E attenzione, le linee guida sono state pubblicate nel 2020, ciò significa che probabilmente sono state elaborate e scritte principalmente nel 2018 e nel 2019, quindi sono un po' più vecchie del 2020. Più recentemente sono diventati disponibili efanesoctocog alfa e valoctocogene roxaparvovec, uno dei quali è una sorta di terapia sostitutiva del fattore VIII di nuova generazione e l'altro è una terapia genica. Sono stati approvati dopo la pubblicazione delle linee guida, quindi le linee guida ovviamente non ne discutono in alcun modo.</p>
-----	--	---

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

12.

WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition: Prophylaxis (cont)

We can do better

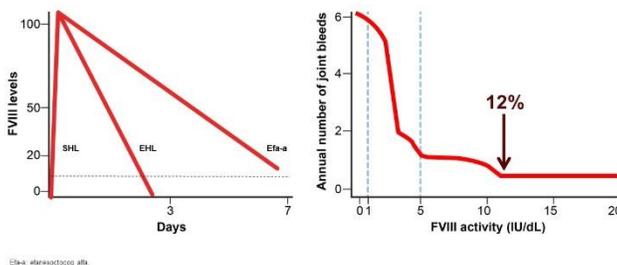
- It is recognized that troughs of 1%-3% are insufficient to prevent joint disease
- Gradual onset of joint disease over the years
- Trough levels should be aimed for 3%-5%
 - EHL allow us to reach this range
- Emicizumab allows for better bleed control

Srinivasan A. et al. Hemophilia. 2020;26(suppl): S11-153.

Ma le linee guida dicono: "Possiamo fare meglio". È riconosciuto che i livelli di valle compresi tra l'1% e il 3% non sono sufficienti per prevenire le malattie articolari. Anche in questo caso, questa affermazione è presa direttamente dalle linee guida. E che nel corso degli anni si sviluppa una graduale insorgenza di malattie articolari. Pertanto, le linee guida della WFH del 2020 affermano che i livelli di valle dovrebbero essere compresi tra il 3% e il 5% e che i prodotti a emivita prolungata ci consentono di raggiungere questo intervallo. Inoltre, come vedrete più avanti con efanesoctocog alfa, abbiamo un fattore più nuovo che può raggiungere livelli di valle sostanzialmente più alti. Le linee guida inoltre affermano che emicizumab consente un migliore controllo dei sanguinamenti. Ma ancora una volta, ciò si basa sul fatto che queste linee guida sono state pubblicate prima che efanesoctocog alfa fosse disponibile. Inoltre lo studio HAVEN 3, che è stato lo studio che ha confrontato emicizumab con il fattore VIII a emivita standard o prolungata, ha dimostrato che emicizumab offre un controllo migliore. Quindi, ecco da dove nasce questa affermazione in quelle linee guida del 2020.

13.

Comparison of FVIII Replacement Therapies



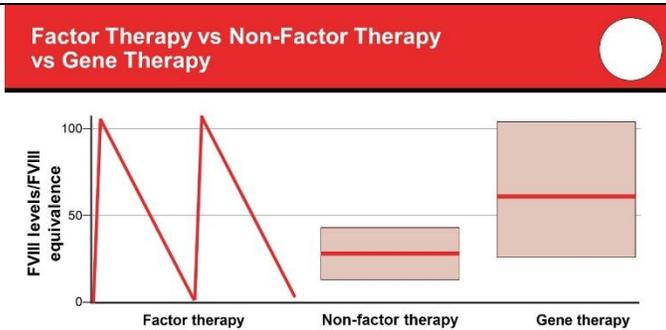
Confrontiamo le terapie sostitutive del fattore VIII. Con il fattore VIII a emivita standard abbiamo valori di picco e di valle, con il fattore VIII a emivita prolungata possiamo andare un po' oltre in termini di valori di valle, ottenendo un livello migliore fino a 3 giorni. E infine con efanesoctocog alfa, come si vedrà più avanti in maggior dettaglio, i livelli di

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

		<p>valle sono più vicini al 15%-20%, rispetto all'1%-3%.</p>
<p>14.</p>	<p>Comparison of FVIII Replacement Therapies</p> <p>The figure consists of two line graphs. The left graph plots FVIII levels (0 to 100) against time (0 to 7 days) for three therapies: SHL (Standard Half-life), EHL (Extended Half-life), and Efa-a (Efmoroctocog alfa). SHL shows a rapid decline from 100 to near 0 by day 3. EHL shows a slower decline, reaching about 20% at day 7. Efa-a shows a very slow decline, remaining above 20% at day 7. The right graph plots the annual number of joint bleeds (0 to 6) against FVIII activity (IU/dL) (0 to 20). A red line shows that as FVIII activity increases, the number of joint bleeds decreases. A vertical dashed line is drawn at 12% FVIII activity, with an arrow pointing to the corresponding point on the red line, indicating a 12% reduction in joint bleeds.</p>	<p>Se si prende la cifra che ho mostrato prima dallo studio olandese, e la si mette qui e poi si traccia semplicemente una linea che va dal 10% circa, dal 10% al 12%, ciò che si nota è che con efanosoctocog alfa si può rimanere al di sopra di tale indicatore per l'intero intervallo di dosaggio, con una frequenza di dosaggio una volta ogni 7 giorni.</p>
<p>15.</p>	<p>Prophylaxis Is No Longer Just Factor Replacement Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ For patients with severe hemophilia A, emicizumab can prevent hemarthrosis, spontaneous bleeds, and breakthrough bleeding ▪ There are very little long-term data, and such data should be obtained <p>The diagram is a horizontal timeline showing the evolution of FVIII replacement therapy. It starts with 'Whole blood' (Through 1950s), followed by 'Cryoprecipitate' (1960s), 'Plasma-derived intermediate purity concentrates' (1970s), 'Plasma-derived high purity concentrates' (1980s), and 'Recombinant factors' (1990s). A large red arrow labeled 'PROPHYLAXIS' points to the right, encompassing 'EHL factors', 'Non-factor therapies', and 'Gene therapies' (2000s forward).</p>	<p>L'altro punto delle linee guida WFH, e su questo torno ora, è che la profilassi non è più solo una terapia sostitutiva del fattore. Si afferma che per i pazienti con emofilia A grave, emicizumab può prevenire l'emartrosi, i sanguinamenti spontanei e la comparsa di emorragie e che ci sono pochissimi dati a lungo termine e tali dati devono essere ottenuti. Ma ricordiamo ancora una volta che queste linee guida sono state scritte e quasi finalizzate nel 2019, momento in cui emicizumab era disponibile nella maggior parte dei Paesi forse solo da un anno, e in molti Paesi non era ancora disponibile. Quindi, sono questi i dati che sono stati raccolti. Come sapete, esistono studi a lungo termine e studi sul mondo reale e in letteratura sono disponibili studi su emicizumab. Ecco la cronologia dagli anni '50 agli anni 2000. E andando avanti, ora siamo in un'era in cui disponiamo di fattori a emivita prolungata, incluso quello più recente, o efanosoctocog alfa che probabilmente non rientra esattamente in quella categoria; terapie non a base di fattori e terapie geniche e queste terapie sono tutte disponibili, almeno in alcune parti del mondo.</p>

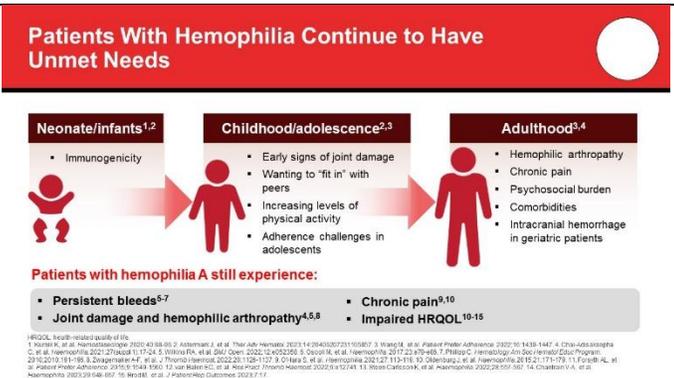
Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

16.

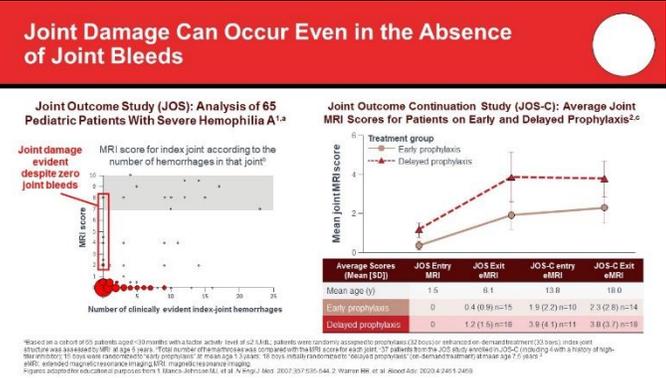
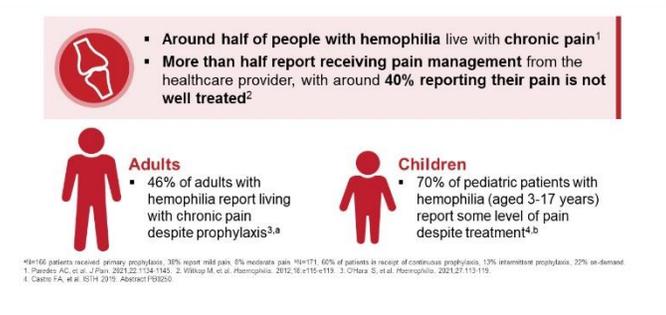


Ora esaminiamo la questione da un altro punto di vista: nel caso della terapia con fattore ci sono questi valori di picchi e di valle netti, sia con il fattore VIII a emivita standard sia con quello a emivita prolungata. In questo grafico sull'asse Y c'è l'equivalenza per il fattore VIII, so che ad alcune persone questo termine non piace, ma non ne abbiamo uno migliore. Nel caso delle terapie non a base di fattore, almeno attualmente con emicizumab, sembra che l'equivalenza si collochi tra il 10% e forse il 30%. La maggior parte delle persone concorda sul fatto che probabilmente è intorno al 15%, ed è lì che ho tracciato quella linea. Forse è un po' più alto di quello mostrato in questo grafico, ma probabilmente tra il 15% e il 20%. Ma abbiamo nuove terapie senza fattore che sono in fase di sviluppo, e la speranza è che possano riportare i pazienti davvero nell'intervallo di normalità in termini di equivalenti del fattore VIII emostatico, ma questo è ancora da dimostrare. Ora sono disponibili anche terapie geniche e ne abbiamo una per il trattamento dell'emofilia A. Sembra che ci sia una gamma piuttosto ampia di livelli nei pazienti; tuttavia, abbiamo pazienti che rientrano nell'intervallo di normalità almeno per un certo periodo di tempo. Parleremo in seguito delle terapie geniche e in dettaglio dei livelli del fattore.

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

<p>17.</p>	 <p>Increasing Target FVIII Goals: Rationale, Evidence, Challenges, and Opportunities</p> <p>Angela C. Weyand, MD Clinical Associate Professor Pediatric Hematology/Oncology, Pediatrics Ann Arbor, MI</p>	<p>Detto questo, darò la parola alla dr.ssa Weyand. Approfondirà le modalità su come aumentare gli obiettivi per il target del fattore VIII, ottenendo, in altre parole, livelli di fattore VIII più alti di quelli che abbiamo tradizionalmente raggiunto e più alti di quanto suggeriscono le linee guida WFH. Esaminerà la logica di base, le evidenze, le sfide e le opportunità. Bene, dr.ssa Weyand, dà a Lei la parola per la prossima sessione.</p> <p><i>[Dr.ssa Angela Weyand]</i></p> <p>Grazie, dr. Young. Sono la dr.ssa Angela Weyand e il titolo della mia sessione è "Aumentare gli obiettivi per il target del FVIII: logica di base, evidenze, sfide e opportunità".</p>
<p>18.</p>	 <p>Patients With Hemophilia Continue to Have Unmet Needs</p> <p>Neonate/infants^{1,2}</p> <ul style="list-style-type: none"> Immunogenicity <p>Childhood/adolescence^{2,3}</p> <ul style="list-style-type: none"> Early signs of joint damage Wanting to "fit in" with peers Increasing levels of physical activity Adherence challenges in adolescents <p>Adulthood^{3,4}</p> <ul style="list-style-type: none"> Hemophilic arthropathy Chronic pain Psychosocial burden Comorbidities Intracranial hemorrhage in geriatric patients <p>Patients with hemophilia A still experience:</p> <ul style="list-style-type: none"> Persistent bleeds⁵⁻⁷ Joint damage and hemophilic arthropathy^{4,5,8} Chronic pain^{9,10} Impaired HRQL¹⁰⁻¹⁵ <p><small>HRQL, health-related quality of life. 1. Kasperk P, et al. Hematology 2020;43:38-50. 2. Asterhan J, et al. Ther Adv Hematol 2021;12:2043202110087. 3. Weyand A, et al. Patient Patient Advances 2022;10:1438-1447. 4. Chau A, et al. CMAJ 2019;191:181-189. 5. Zwargherl A, et al. J Thromb Haemost 2022;23:1128-1137. 6. O'Hara S, et al. J Hematology 2021;27:113-118. 7. Oberbauer A, et al. Hematology 2019;21:171-175. 8. Foye R, et al. Patient Patient Advances 2019;7:154-159. 9. van Balleij C, et al. Patient Patient Advances 2020;8:102-111. 10. van Balleij C, et al. Patient Patient Advances 2022;10:1438-1447. 11. Foye R, et al. Patient Patient Advances 2022;10:1438-1447.</small></p>	<p>Sappiamo che, nonostante gli incredibili progressi compiuti nell'ultimo decennio nel trattamento dei nostri pazienti affetti da emofilia, essi continuano ad avere bisogni insoddisfatti, che variano con l'età. Quando i pazienti sono giovani, sappiamo che affrontano la loro prima esposizione alle terapie con fattore VIII, l'immunogenicità di queste terapie e lo sviluppo di inibitori già quando sono neonati e bambini. Quando crescono ed entrano nell'infanzia, iniziamo a osservare i primi segni di danno articolare. Sappiamo che iniziano a diventare più consapevoli della loro malattia e che questo li fa sentire diversi dai loro amici e coetanei e vorrebbero integrarsi con i loro amici e coetanei. Hanno anche livelli di attività crescenti e, quando entrano nell'adolescenza, spesso possono avere problemi di aderenza alla terapia. Sappiamo che più avanti nella</p>

		<p>loro vita i sanguinamenti che hanno avuto in precedenza e l'emartrosi possono portare all'artropatia emofilica. Questa artropatia è spesso accompagnata da dolore cronico. C'è un carico psicosociale significativo così come le complicanze derivanti dall'aver ulteriori comorbidità da affrontare. E così, nonostante i progressi compiuti e gli incredibili trattamenti che abbiamo a disposizione, sappiamo che i pazienti con emofilia A sperimentano ancora emorragie persistenti, danni articolari e artropatia, dolore cronico e una qualità di vita complessiva correlata alla salute davvero compromessa.</p>
<p>19.</p>	<div data-bbox="280 835 950 1165"> <h3 style="background-color: red; color: white; padding: 5px;">Patients Continue to Experience Bleeds Regardless of Disease Severity</h3> <ul style="list-style-type: none"> Modern hemophilia therapies allow for treatment optimization and a significant reduction in bleeding frequencies^{1,2} Despite progress, patients with mild to severe hemophilia are still burdened by joint bleeds and impaired QOL³⁻⁷ <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <h4 style="background-color: #f08080; padding: 5px;">Severe Hemophilia</h4> <p style="text-align: center; font-size: small;">UKHCDO National Hemophilia Database^{4,5}</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>60% of adults (n=157)</p> <p>are affected by hemarthrosis</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>33% of children (n=60)</p> </div> </div> </div> <div style="width: 45%;"> <h4 style="background-color: #add8e6; padding: 5px;">Mild Hemophilia</h4> <p style="text-align: center; font-size: small;">PROBE Study^{6,7} CBDS Registry^{8,9}</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>53% of adults (n=102)</p> <p>report >2-3 bleeds per year</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>People with hemophilia (n=315) had:</p> <ul style="list-style-type: none"> 16% greater arthropathy diagnosis 9% higher arthropathy-related hospital admission <p>compared with non-hemophilic counterparts (n=1529)</p> </div> </div> </div> </div> <div style="font-size: x-small; margin-top: 10px;"> <p>¹ Based on a cohort of 601 patients: patients aged <18 years and 172 adult patients aged ≥18 years with severe hemophilia A (VWF:CoF <0.01 IU/mL), in receipt of prophylactic cryoprecipitate factor concentrates. (Based on a cohort of 102 men from 25 countries with a mean age of 12 years with mild hemophilia (VWF:CoF ≥0.01 IU/mL, <0.10 IU/mL), in receipt of on-demand factor replacement for severe hemophilia (VWF:CoF <0.01 IU/mL) and on-demand factor replacement for mild hemophilia (VWF:CoF ≥0.01 IU/mL, <0.10 IU/mL).) (1)</p> <p>² Christensen, et al. Hemophilia 2019; 23(6):e131-138. (2)</p> <p>³ Haywood, et al. Hemophilia 2019; 23(6):e131-138. (3)</p> <p>⁴ UKHCDO National Hemophilia Database. (4)</p> <p>⁵ Christensen, et al. Hemophilia 2019; 23(6):e131-138. (5)</p> <p>⁶ Christensen, et al. Hemophilia 2019; 23(6):e131-138. (6)</p> <p>⁷ Christensen, et al. Hemophilia 2019; 23(6):e131-138. (7)</p> <p>⁸ Christensen, et al. Hemophilia 2019; 23(6):e131-138. (8)</p> <p>⁹ Christensen, et al. Hemophilia 2019; 23(6):e131-138. (9)</p> </div> </div>	<p>E sappiamo che i pazienti affetti da emofilia continuano ad avere sanguinamenti, e questo indipendentemente dalla gravità della malattia. Abbiamo ottimizzato il trattamento dei nostri pazienti utilizzando le moderne terapie per l'emofilia e questo ci ha permesso di ottenere una riduzione significativa della frequenza dei sanguinamenti. Ma nonostante questi progressi, permane ancora il peso dovuto agli ematrosi e alla compromissione della qualità di vita. Nella figura potete osservare i dati relativi ai pazienti con emofilia grave nel Regno Unito che mostrano che oltre la metà dei pazienti adulti e un terzo dei bambini sono affetti da ematrosi. E come ho già detto, questo avviene indipendentemente dalla gravità della malattia, se passiamo ai pazienti con emofilia lieve, oltre la metà di questi riferisce più di 2 o 3 sanguinamenti all'anno, quindi molto più di quanto riterremmo ottimale. Inoltre i pazienti affetti da emofilia hanno molte più probabilità di avere una diagnosi di</p>

	<p>20. Joint Damage Can Occur Even in the Absence of Joint Bleeds</p>  <p>Joint Outcome Study (JOS): Analysis of 65 Pediatric Patients With Severe Hemophilia A^{1,2}</p> <p>Joint Outcome Continuation Study (JOS-C): Average Joint MRI Scores for Patients on Early and Delayed Prophylaxis^{2,6}</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Average Scores (Mean [SD])</th> <th>JOS Entry MRI</th> <th>JOS Exit eMRI</th> <th>JOS-C entry eMRI</th> <th>JOS-C Exit eMRI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean age (y)</td> <td>1.5</td> <td>6.1</td> <td>13.6</td> <td>18.0</td> </tr> <tr> <td>Early prophylaxis</td> <td>0</td> <td>0.4 (0.9) n=15</td> <td>1.9 (2.2) n=10</td> <td>2.3 (2.8) n=14</td> </tr> <tr> <td>Delayed prophylaxis</td> <td>0</td> <td>1.2 (1.5) n=18</td> <td>3.9 (4.1) n=11</td> <td>3.8 (4.7) n=18</td> </tr> </tbody> </table>	Average Scores (Mean [SD])	JOS Entry MRI	JOS Exit eMRI	JOS-C entry eMRI	JOS-C Exit eMRI	Mean age (y)	1.5	6.1	13.6	18.0	Early prophylaxis	0	0.4 (0.9) n=15	1.9 (2.2) n=10	2.3 (2.8) n=14	Delayed prophylaxis	0	1.2 (1.5) n=18	3.9 (4.1) n=11	3.8 (4.7) n=18	<p>artropatia e ricoveri ospedalieri correlati all'artropatia.</p> <p>Oltre ai sanguinamenti clinicamente evidenti, sappiamo che il danno articolare si verifica anche in coloro che non sono stati consapevoli di un sanguinamento clinicamente evidente. Questi sono i dati del Joint Outcome Study, un'analisi di 65 pazienti pediatriche con emofilia A grave e, come potete vedere, anche quei pazienti con zero ematriti clinicamente evidenti, mostrano comunque punteggi anormali alla RM articolare che indicano danni articolari nonostante nessuna anamnesi o conoscenza di eventuali ematriti. E questo si verifica nei pazienti in profilassi con punteggio alla RM articolare in peggioramento nel tempo, anche se i punteggi sono leggermente migliori per chi ha iniziato precocemente la profilassi, ma comunque in peggioramento nel tempo, e sono anche peggiori in quelli con qualsiasi ritardo nell'inizio della profilassi.</p>
Average Scores (Mean [SD])	JOS Entry MRI	JOS Exit eMRI	JOS-C entry eMRI	JOS-C Exit eMRI																		
Mean age (y)	1.5	6.1	13.6	18.0																		
Early prophylaxis	0	0.4 (0.9) n=15	1.9 (2.2) n=10	2.3 (2.8) n=14																		
Delayed prophylaxis	0	1.2 (1.5) n=18	3.9 (4.1) n=11	3.8 (4.7) n=18																		
<p>21.</p>	<p>Joint Pain Is a Common Problem for People With Hemophilia</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Around half of people with hemophilia live with chronic pain¹ • More than half report receiving pain management from the healthcare provider, with around 40% reporting their pain is not well treated² <p>Adults</p> <ul style="list-style-type: none"> • 46% of adults with hemophilia report living with chronic pain despite prophylaxis^{3,a} <p>Children</p> <ul style="list-style-type: none"> • 70% of pediatric patients with hemophilia (aged 3-17 years) report some level of pain despite treatment^{4,b} 	<p>Sappiamo che non solo il sanguinamento e il danno articolare, come indicato dal punteggio alla RM articolare, sono comuni nei pazienti, ma un problema comune per i pazienti affetti da emofilia è anche il dolore articolare. E questo è probabilmente secondario al danno articolare e agli ematriti che si stanno verificando. Circa la metà delle persone con emofilia convive con dolore cronico e più della metà delle persone affette da emofilia riferisce di ricevere una terapia del dolore, sebbene una percentuale davvero significativa di questi pazienti in realtà riferisca che il loro dolore non è ben trattato. Pertanto, il 46% degli adulti affetti da emofilia riferisce di</p>																				

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

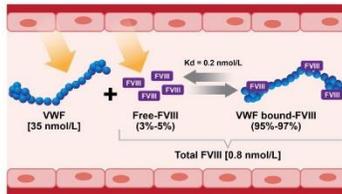
		<p>convivere con dolore cronico e il 70% dei pazienti pediatrici riferisce un certo livello di dolore nonostante il trattamento. Quindi, chiaramente non riusciamo a garantire ai nostri pazienti una qualità di vita paragonabile a quella di chi non soffre di emofilia.</p>
22.	<div data-bbox="280 470 948 558" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> WFH Guidelines  </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Historically, prophylaxis recommendations aimed to keep factor trough >1% ▪ Given short half-life of factor products, this required multiple infusions per week <ul style="list-style-type: none"> —High burden of treatment —Required port placement in those with poor access ▪ Despite this high burden of treatment, patients continued to bleed and suffer downstream consequences of this bleeding <p style="font-size: small; margin-top: 20px;">Shrestha A, et al. Haemophilia. 2020;26(suppl 5):1-153</p>	<p>Le linee guida WFH storicamente raccomandano di iniziare la profilassi nei pazienti con emofilia grave e di puntare a mantenere i livelli di valle del fattore superiori all'1%. Penso che questo sia stato in gran parte un numero a cui si è arrivati perché abbiamo visto che c'è una differenza nei sanguinamenti tra pazienti con emofilia moderata e grave. Ma anche a causa della breve emivita dei prodotti a base di fattore, anche solo questo obiettivo basso di mantenere i livelli di valle del fattore superiori all'1% richiede più infusioni a settimana. Quindi, si tratta di un carico terapeutico davvero significativo e nei pazienti, in particolare nei pazienti pediatrici che potrebbero avere uno scarso accesso, questo spesso richiede il posizionamento del port, che comporta tutta un'altra serie di problemi. E nonostante questo elevato carico terapeutico, con infusioni più volte alla settimana solo per mantenere i livelli del fattore superiori all'1%, disponiamo di molti dati che mostrano che i pazienti continuano a manifestare sanguinamenti e soffrono tutte le conseguenze a valle di tale sanguinamento.</p>

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

23.

Overcoming VWF-Imposed Limits on FVIII Half-Life

- The majority of plasma FVIII (~95%-97%) circulates in complex with VWF and is cleared via VWF clearance mechanisms
- This interaction sets a half-life limit of 15-19 hours on FVIII replacement products, as VWF itself has a half-life of ~15 hours
- Novel FVIII replacement therapies such as efanesoctocog alfa have been designed to function independently of VWF, overcoming the imposed half-life limitation



VWF, Von Willebrand factor
Tasecki PL, et al. Haemophilia. 2020;26(5):5-283. Terasabe Y, et al. Haemophilia. 2010;16:3-13. Pipe SW, et al. Blood. 2016;128:2007-2016.

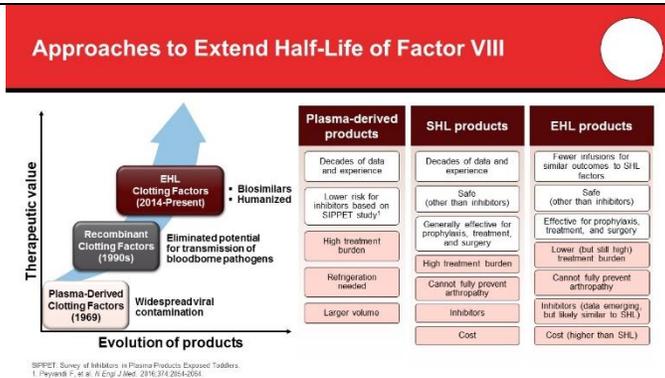
Sfortunatamente, siamo stati davvero messi alla prova, storicamente, dall'incapacità di estendere significativamente l'emivita dei prodotti a base di fattore VIII, e successivamente abbiamo appreso che ciò è dovuto ai limiti imposti dal fattore di von Willebrand (VWF) sull'emivita del fattore VIII.

La maggior parte del fattore VIII plasmatico circola in un complesso con il VWF e, pertanto, viene eliminato attraverso i meccanismi di clearance del VWF. Poiché il VWF stesso presenta un'emivita di circa 15 ore, questa interazione e il fatto che i prodotti a base di fattore VIII infusi vengono eliminati con il VWF, l'emivita di questi prodotti è stata limitata a 15-19 ore. Ma ora disponiamo di prodotti che stanno cercando di tenere conto di questi aspetti, il primo è stato efanesoctocog alfa, progettato specificamente in modo che la sua attività sia indipendentemente dal VWF al fine di superare questa limitazione imposta dell'emivita.

NOTA: il VWF endogeno stabilizza e protegge il fattore VIII dalla degradazione e dall'eliminazione, ma lo sottopone anche a un limite di emivita di circa 15-19 ore.

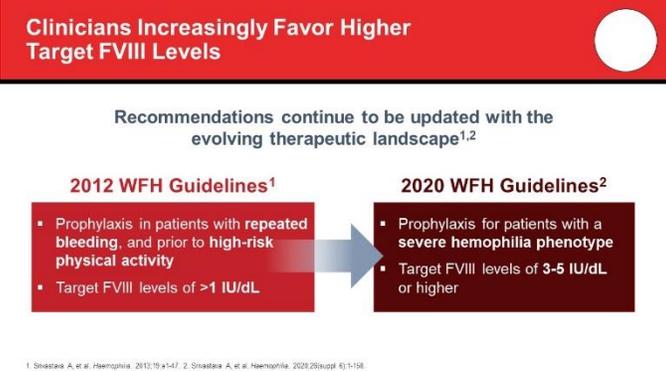
Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

24.

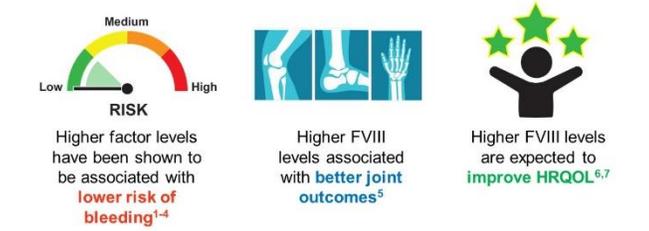
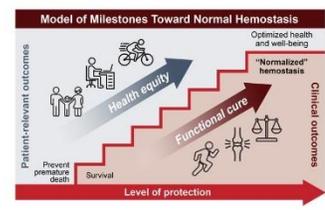


Nel corso del tempo, come ho già detto, abbiamo dovuto affrontare una vera sfida nel tentativo di estendere l'emivita del fattore VIII al fine di ridurre il carico terapeutico sui nostri pazienti e fornire loro anche una migliore protezione emostatica. Abbiamo iniziato con i prodotti derivati dal plasma. Gli aspetti positivi dei prodotti derivati dal plasma sono che abbiamo decenni di esperienza e dati ottenuti grazie al loro utilizzo. Sappiamo che esiste un rischio leggermente ridotto di inibitori in base ai dati SIPPET, ma che essi comportano un carico terapeutico piuttosto elevato e richiedono un volume maggiore e la refrigerazione, che possono rendere difficile il trattamento per i pazienti. Successivamente, abbiamo avuto prodotti ricombinanti a emivita standard e disponiamo di decenni di dati ed esperienza nel loro utilizzo. Sono relativamente sicuri, soprattutto perché non presentano i rischi della trasmissione virale, ma presentano ovviamente il rischio degli inibitori. Sono generalmente efficaci, ma, ancora una volta, comportano comunque un carico terapeutico piuttosto elevato e sono un po' più costosi dei prodotti derivati dal plasma. Infine ci sono i prodotti a emivita prolungata, che erano limitati dall'interazione del fattore VIII con VWF in termini di emivita. Quindi, anche se li chiamiamo prodotti a emivita prolungata, non sono poi così prolungati rispetto all'emivita standard. A volte siamo in grado di somministrare meno infusioni, anche se molti operatori manterrebbero lo stesso numero di infusioni settimanali e punterebbero semplicemente a livelli di valle leggermente più alti.

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

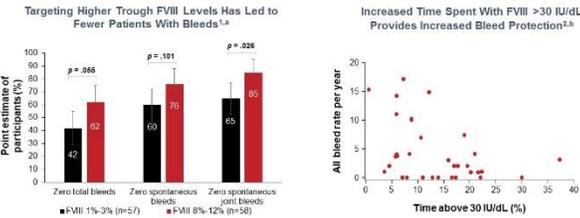
		<p>Sono sicuri, a parte il rischio degli inibitori e sono abbastanza efficaci per il trattamento profilattico e la chirurgia, ma, anche considerando un carico terapeutico leggermente ridotto, comportano comunque un carico terapeutico significativo con più infusioni endovenose (EV) a settimana. Sappiamo che i pazienti continuano a manifestare sanguinamenti e i farmaci presentano anche un costo elevato, oltre al rischio degli inibitori.</p>
25.	 <p>Clinicians Increasingly Favor Higher Target FVIII Levels</p> <p>Recommendations continue to be updated with the evolving therapeutic landscape^{1,2}</p> <p>2012 WFH Guidelines¹</p> <ul style="list-style-type: none"> Prophylaxis in patients with repeated bleeding, and prior to high-risk physical activity Target FVIII levels of >1 IU/dL <p>2020 WFH Guidelines²</p> <ul style="list-style-type: none"> Prophylaxis for patients with a severe hemophilia phenotype Target FVIII levels of 3-5 IU/dL or higher <p><small>1. Shestak A, et al. Hemophilia 2013;19:4-14; 2. Shestak A, et al. Hemophilia 2020;26(suppl 5):1-158</small></p>	<p>Mentre continuiamo a fare progressi nei prodotti disponibili per il trattamento della carenza di fattore VIII nell'emofilia A, i medici e le organizzazioni sono sempre più a favore di livelli target di fattore VIII più elevati e le raccomandazioni vengono aggiornate, soprattutto con il panorama terapeutico in evoluzione. Pertanto, le linee guida WFH del 2012 per il trattamento dell'emofilia raccomandano la profilassi nei pazienti con sanguinamenti ripetuti e prima dell'attività fisica ad alto rischio. E questi puntavano a livelli di fattore VIII superiori all'1%. Quindi, il livello di valle sarebbe intorno a questo, appena sopra l'1%. Questi sono stati aggiornati nel 2020 per raccomandare la profilassi per i pazienti con un fenotipo di emofilia grave e, invece di limitarsi a mantenere i livelli superiori all'1%, suggeriscono di mirare a livelli di fattore VIII compresi tra il 3% e il 5% o anche superiori. E penso che poiché disponiamo di prodotti migliori, siamo maggiormente in grado di raggiungere questi obiettivi più ambiziosi.</p>

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

<p>26.</p>	<p>Aiming for Higher Factor Activity Levels</p>  <p>Higher factor levels have been shown to be associated with lower risk of bleeding¹⁻⁴</p> <p>Higher FVIII levels associated with better joint outcomes⁵</p> <p>Higher FVIII levels are expected to improve HRQOL^{6,7}</p> <p><small>1. Quanni F, et al. J Thromb Haemost. 2022;20(1):164-175. 2. Tiede A, et al. Haematologica. 2021;106(10):1029-1039. 3. Klamroth R, et al. Blood. 2021;137(19):1816-1827. 4. Valentin LA, et al. Hemophilia. 2018;22(4):443-450. 5. Gooding R, et al. J Blood Med. 2021;12(20):201. 6. Steiner MW, et al. Hemophilia. 2020;26(1):24. 7. Choudhry P, et al. Thromb Haemost. 2020;120(2):233-238.</small></p>	<p>Puntare a livelli di attività del fattore più elevati: perché dovremmo farlo? È stato dimostrato che livelli di fattore più elevati sono associati a un minor rischio di sanguinamenti, il che è ovviamente ciò che desideriamo per i nostri pazienti. Sappiamo che livelli più alti di fattore VIII sono associati a migliori risultati articolari e riteniamo che dovrebbero anche migliorare la qualità di vita correlata alla salute, perché i pazienti avranno meno sanguinamenti e migliori risultati articolari.</p>
<p>27.</p>	<p>It Is Time for a New Therapeutic Goal for Hemophilia A</p> <p>Normalized factor levels may lead to absence of spontaneous bleeding, long-term preservation of joint function, and increased ability to enjoy an active life, contributing to the achievement of a new therapeutic goal—health equity</p>  <p>Model of Milestones Toward Normal Hemostasis</p> <p>Optimized health and well-being</p> <p>"Normalized" hemostasis</p> <p>Health equity</p> <p>Functional cure</p> <p>Level of protection</p> <p>Survival</p> <p>Prevent premature death</p> <p>Optimized health and well-being</p> <p>Participation in work, career, and family life without restriction</p> <p>Attainment of "normal" mobility</p> <p>Freedom from spontaneous bleeds</p> <p>Key milestones include:</p> <ul style="list-style-type: none"> Participation in work, career, and family life without restriction Attainment of "normal" mobility Freedom from spontaneous bleeds <p><small>Adapted for educational purposes only from: Steiner MW, et al. Hemophilia. 2020;26(1):24.</small></p>	<p>Quindi, pensando a questo, ritengo che sia giunto il momento di chiederci davvero se dovremmo pensare a un nuovo obiettivo terapeutico per l'emofilia A. Sappiamo che quando i livelli del fattore sono normali, i pazienti non dovrebbero manifestare sanguinamenti spontanei, la loro funzionalità articolare dovrebbe essere preservata e dovrebbero avere una crescente capacità di godere di una vita attiva simile ai pazienti senza emofilia. In questa figura viene delineato un modello di trattamento aggiornato che è stato co-sviluppato non solo da operatori nel campo dell'emofilia, ma anche da rappresentanti dei pazienti e da economisti sanitari. E in realtà, il modello si propone di consentire alle persone con emofilia di progredire verso il raggiungimento di una "cura funzionale" raggiungendo traguardi specifici in modo graduale. Prima, quando non disponevamo di ottimi prodotti, a volte l'obiettivo era semplicemente sopravvivere. Ma man mano che miglioriamo i trattamenti per l'emofilia, dobbiamo davvero puntare all'equità sanitaria e a un'emostasi normalizzata, non solo</p>

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

		<p>migliore, ma davvero normale, affinché i nostri pazienti possano vivere una vita simile a quella condotta dai pazienti senza emofilia.</p>
<p>28.</p>	<p>FVIII Levels of up to 40 IU/dL May Be Required to Achieve a Near-Zero Joint Bleed Rate</p> <p>FVIII Activity Levels Associated With a Near-Zero Joint Bleed Rate</p> <p>Fischer et al. Blood. 2020¹ Chowdhary et al. Thromb Haemost. 2020⁴ <i>Based on PK models used to predict FVIII levels associated with zero bleeds in people with severe hemophilia A</i></p> <p>Soucie et al. Blood Adv. 2019² <i>Based on a regression model to predict joint bleeds in people with non-severe hemophilia A</i></p> <p>denUji et al. Haemophilia. 2011¹ <i>Based on a multivariate model to estimate joint bleeds in people with non-severe hemophilia A</i></p> <p>15 IU/dL (2011) 30 IU/dL (2019) 35-40 IU/dL (2020)</p> <p>Date published</p> <p><small>1. den Uji JE, et al. Haemophilia. 2011;17:41-44. 2. Soucie AL, et al. Blood Adv. 2019;2:2130-2144. 3. Fischer IC, et al. Blood. 2020;128:2575. 4. Chowdhary IC, et al. Thromb Haemost. 2020;120:128-136.</small></p>	<p>Sappiamo che ciò richiederà probabilmente livelli di fattore VIII molto più elevati di quelli a cui storicamente abbiamo cercato di raggiungere. Attualmente disponiamo di numerosi dati che dimostrano che, in realtà, potrebbero essere necessari livelli di fattore VIII fino al 40% per ottenere un numero di ematriti prossimo allo zero. Alcuni di questi dati hanno iniziato a essere pubblicati nel 2011. Era stato creato un modello multivariato per stimare gli ematriti nelle persone con emofilia A non grave, e questa è ovviamente una popolazione leggermente diversa rispetto ai nostri pazienti con emofilia grave che ricevono la profilassi, ma quel 15% è molto più alto di quello a cui avevamo storicamente ambito. Un'altra pubblicazione del 2018 ha utilizzato, ancora una volta, un modello di regressione per prevedere gli ematriti nelle persone con emofilia A non grave e ha scoperto che probabilmente erano necessari livelli del 30% per ottenere un tasso di ematriti prossimo allo zero. Un altro studio ha utilizzato un modello di farmacocinetica (PK) per prevedere i livelli di fattore VIII associati a zero sanguinamenti, questa volta in pazienti con emofilia A grave. Lo studio ha scoperto che erano probabilmente necessari livelli tra il 35% e il 40% per raggiungere zero ematriti.</p> <p>NOTA: Note aggiuntive</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un sondaggio condotto su 1.587 pazienti emofilici

		<p>olandesi includeva dati di 119 pazienti con emofilia moderata e 314 pazienti con emofilia lieve. Secondo le stime basate sui dati riferiti dai soggetti sugli ematriti, i pazienti con livelli di fattore inferiori al 5% presentavano il rischio più elevato di ematriti. Un livello di protezione corrispondente a nessun ematrito previsto è stato raggiunto solo nei pazienti con un livello di fattore pari o superiore al 15%¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • Secondo un modello di regressione basato sui dati raccolti da 4.771 pazienti maschi con emofilia A o B non grave, erano previsti 1,4 ematriti all'anno per i pazienti con emofilia A con un livello di attività del fattore del 15%. Il numero previsto di sanguinamenti ha raggiunto lo zero per tutte le fasce di età con un livello di attività del fattore del 30%² 												
29.	<p>Higher Factor Levels Are Associated With Lower Bleed Rates</p>  <p>Targeting Higher Trough FVIII Levels Has Led to Fewer Patients With Bleeds^{1,a}</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Bleed Type</th> <th>FVIII 1%-3% (n=57)</th> <th>FVIII 8%-12% (n=58)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zero total bleeds</td> <td>42</td> <td>62</td> </tr> <tr> <td>Zero spontaneous bleeds</td> <td>60</td> <td>76</td> </tr> <tr> <td>Zero spontaneous joint bleeds</td> <td>65</td> <td>85</td> </tr> </tbody> </table> <p>Increased Time Spent With FVIII >30 IU/dL Provides Increased Bleed Protection^{2,b}</p> <p>All bleed rate per year</p> <p>Time above 30 IU/dL (%)</p> <p><small>^aResults from a phase 2 trial in which patients were randomized to receive 12 months of prophylaxis targeting FVIII trough levels of either 1%-3% or 8%-12%; patients participated in an initial run-in/treatment adjustment period of 6 months, followed by initiation of the primary endpoint during a second 6-month study period; error bars indicate 95% CIs. ^bBased on a post-hoc analysis of 34 patients treated with PK-guided prophylaxis every third day.</small></p> <p><small>1. Nijzen H, et al. Blood. 2021;137:1818-1827. 2. Vassallo LA, et al. Hemophilia. 2019;23:14-20.</small></p>	Bleed Type	FVIII 1%-3% (n=57)	FVIII 8%-12% (n=58)	Zero total bleeds	42	62	Zero spontaneous bleeds	60	76	Zero spontaneous joint bleeds	65	85	<p>Sappiamo che questi livelli di fattore più elevati sono associati a tassi di sanguinamento più bassi. La figura a sinistra mostra il sanguinamento nei pazienti che erano stati randomizzati. Si trattava di uno studio di fase 3 in cui i pazienti sono stati randomizzati a livelli di valle di fattore VIII compresi tra 1% e 3% o a livelli di valle di fattore VIII compresi tra 8% e 12%. In nero è mostrato l'obiettivo del livello di valle più basso e in rosso l'obiettivo del livello di valle più alto. Come si può osservare, l'obiettivo del livello di valle più elevato, compreso tra l'8% e il 12%, ha comportato percentuali molto più elevate di pazienti con zero</p>
Bleed Type	FVIII 1%-3% (n=57)	FVIII 8%-12% (n=58)												
Zero total bleeds	42	62												
Zero spontaneous bleeds	60	76												
Zero spontaneous joint bleeds	65	85												

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

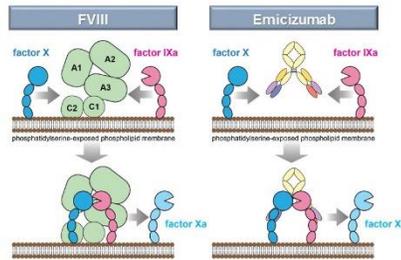
		<p>sanguinamenti totali, zero sanguinamenti spontanei e zero emartri spontanei. Da notare che in quello studio è stato difficile per i pazienti raggiungere questo obiettivo di livello di valle più elevato, compreso tra l'8% e il 12%, perché lo studio era precedente a efanesoctocog alfa e ad altre opzioni che ci hanno permesso di aumentare quei livelli di valle. Quindi questi pazienti, per raggiungere questi livelli compresi tra l'8% e il 12%, necessitavano di infusioni molto frequenti, il che rappresentava un carico terapeutico elevato. A destra è mostrato che la maggiore quantità di tempo che i pazienti trascorrono a livelli di fattore VIII superiori al 30% fornisce davvero una maggiore protezione dai sanguinamenti, dimostrando che non si tratta solo di dove sono i nostri livelli di valle, ma di una specie di area totale sotto la curva e della quantità totale di tempo trascorso ai livelli più alti durante la settimana.</p>																											
30.	<p>Modelling Study Suggests FVIII Activity Levels of 35-40 IU/dL Are Required to Prevent All Bleeds</p> <p>Proportion of Patients That Experience No Spontaneous Joint Bleeds Above Predicted FVIII Levels^{1,2,*}</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Predicted FVIII Activity Level, IU/dL</th> <th>Spontaneous Joint Bleeds Estimate, %</th> <th>(95% CI), %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>63.49</td> <td>(51.15-74.24)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>68.25</td> <td>(58.00-78.41)</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>71.43</td> <td>(59.30-81.10)</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>79.37</td> <td>(67.83-87.52)</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>85.71</td> <td>(75.03-92.30)</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>88.89</td> <td>(78.80-94.51)</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>98.41</td> <td>(91.54-99.72)</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>100.00</td> <td>(94.25-100.00)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Proportion of Patients Expected to Experience Zero Bleeds for a Given Minimum FVIII Trough Level²</p> <p><small>*Post hoc analysis conducted in a cohort of adult patients with severe hemophilia A (n=73) in receipt of prophylactic therapy. Individual patient PK models were used to predict the FVIII activity level at the time of bleed on the assumption of linear PK and no inter-occasion variability. 1. Franchi K, et al. Blood. 2016;128:2576. 2. Chowdhry P, et al. Transf Hemost. 2020;126:726-736. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Predicted FVIII Activity Level, IU/dL	Spontaneous Joint Bleeds Estimate, %	(95% CI), %	1	63.49	(51.15-74.24)	3	68.25	(58.00-78.41)	5	71.43	(59.30-81.10)	10	79.37	(67.83-87.52)	15	85.71	(75.03-92.30)	20	88.89	(78.80-94.51)	30	98.41	(91.54-99.72)	40	100.00	(94.25-100.00)	<p>Questo è quello studio di modellazione che esamina quali livelli di fattore VIII sono necessari per prevenire tutti i sanguinamenti e che ha scoperto che i livelli di fattore tra il 35% e il 40% erano quelli dove ci si aspetterebbe realmente che non si verificassero sanguinamenti, evidenziando che in una situazione ottimale è ciò a cui dovremmo puntare.</p>
Predicted FVIII Activity Level, IU/dL	Spontaneous Joint Bleeds Estimate, %	(95% CI), %																											
1	63.49	(51.15-74.24)																											
3	68.25	(58.00-78.41)																											
5	71.43	(59.30-81.10)																											
10	79.37	(67.83-87.52)																											
15	85.71	(75.03-92.30)																											
20	88.89	(78.80-94.51)																											
30	98.41	(91.54-99.72)																											
40	100.00	(94.25-100.00)																											

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

31.

Emicizumab: FVIII Mimetic

- Humanized BsAb
- **Exerts FVIII mimetic activity¹**
- Not affected by FVIII inhibitors
- Good subcutaneous absorption
- Long half-life (4-5 weeks)
- Emerging anti-FIXa/anti-FX BsAbs Mim8, NXT007 may surpass emicizumab potency^{2,3}



(BsAb: bispecific antibody)
1. Shima M, et al. *N Engl J Med*. 2016;374:2044-2053. 2. Pessan P, et al. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7:102181. 3. Terashih-Ikawa Y, et al. *J Thromb Haemost*. 2024;22:438-448

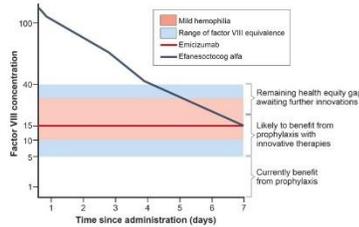
Ora disponiamo di trattamenti più recenti che dovrebbero consentirci di fornire una maggiore protezione emostatica ai nostri pazienti, uno dei quali è emicizumab, un farmaco mimetico del fattore VIII, approvato per l'emofilia A, sia con sia senza inibitori. Esercita un'azione che mima quella del fattore VIII. Quindi, non è specificatamente un fattore VIII e, pertanto, non è influenzato dagli inibitori del fattore VIII. Presenta un buon assorbimento sottocutaneo e un'emivita piuttosto lunga, il che contribuisce davvero a ridurre significativamente il carico terapeutico per i pazienti che sono in grado di somministrare una dose settimanale, ogni 2 settimane o ogni mese con una somministrazione sottocutanea, che consente di raggiungere un livello di protezione emostatica davvero eccezionale anche ai nostri pazienti che presentano uno scarso accesso EV. Oltre a emicizumab, esistono molteplici terapie mimetiche del fattore VIII, bispecifiche, emergenti, tra cui Mim8 e NXT007. Si ritiene che queste due molecole possano effettivamente superare la potenza di emicizumab e fornire livelli di protezione più elevati, sempre con la stessa somministrazione sottocutanea e un'emivita più lunga, consentendo trattamenti meno frequenti.

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

32.

Optimizing Prophylaxis in Hemophilia A: Efficacy and Equity With Novel Therapies

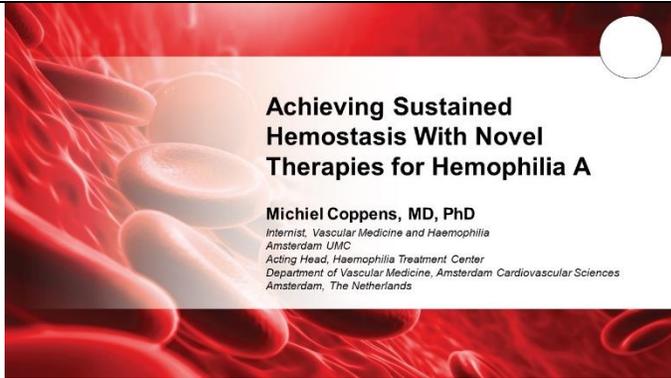
- FVIII mimetics achieve steady hemostasis without the peaks and troughs of factor replacement
- Efanesoctocog alfa enables weekly dosing, keeping factor concentrations near non-hemophilic levels throughout the week, with troughs at 15%
- With such products now available to patients, prophylaxis recommendations can now shift from what is feasible to what is optimal



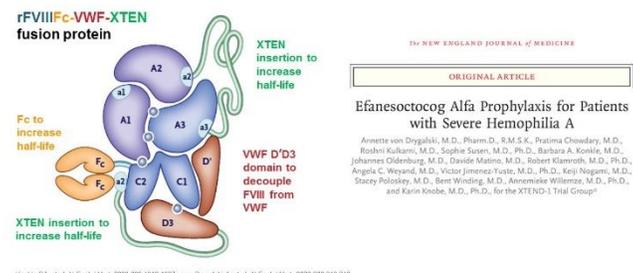
Weyand AC, et al. *Lancet Haematol*. 2021;11:e96-97.

Quindi, avendo a disposizione queste nuove terapie, come emicizumab ed efanesoctocog alfa, dobbiamo davvero pensare a chi sta ricevendo la profilassi, chi beneficerà di questi grandi passi avanti che stiamo compiendo nel trattamento dell'emofilia e chi possiamo aver lasciato indietro. Sappiamo che i mimetici del fattore VIII raggiungono un'emostasi stabile senza valori di picco e di valle della terapia con fattore. È un po' controverso quale sia esattamente l'equivalenza del fattore VIII fornita da emicizumab, ma sicuramente è molto più alta di quell'1% a cui miravamo in precedenza con i nostri valori di valle. Sappiamo che efanesoctocog alfa consente il dosaggio settimanale e mantiene le concentrazioni del fattore vicino ai livelli non emofilici per oltre metà settimana, con livelli di valle pari a circa il 15%. E poiché queste terapie sono ora disponibili, dobbiamo considerare il fatto di raccomandare la profilassi solo ai pazienti con emofilia grave ed emofilia tipicamente moderata, o a quelli con un fenotipo di emofilia grave. Ma in realtà, ora che siamo in grado di raggiungere queste equivalenze emostatiche quasi normali, dobbiamo pensare se alcuni dei nostri pazienti con emofilia lieve possano essere stati lasciati indietro nel nostro attuale paradigma di trattamento e se anche questi pazienti possano o meno trarre beneficio da alcune delle terapie più recenti disponibili.

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

33.	 <p>Achieving Sustained Hemostasis With Novel Therapies for Hemophilia A</p> <p>Michiel Coppens, MD, PhD Internist, Vascular Medicine and Haemophilia Amsterdam UMC Acting Head, Haemophilia Treatment Center Department of Vascular Medicine, Amsterdam Cardiovascular Sciences Amsterdam, The Netherlands</p>	<p>Detto questo, vi ringrazio e sono felice di cedere la parola al mio collega, il dr. Coppens. Grazie!</p> <p><i>[Dr. Michiel Coppens, PhD]</i></p> <p>Grazie, dr.ssa Weyand. E ora passiamo alla mia parte, e certamente in quanto medico specializzato nel trattamento dell'emofilia negli ultimi anni, non posso che essere assolutamente stupito ed entusiasta dell'enorme quantità di nuove molecole e di nuovi approcci terapeutici che stanno emergendo grazie alla ricerca e che stanno per arrivare sul mercato o sono già arrivati. E immagino che questo sia davvero un momento affascinante e spettacolare per un medico specializzato in emofilia. Posso dirmi fiducioso che anche i nostri pazienti trarranno beneficio da queste nuove terapie, ma non siamo ancora [completamente] arrivati a quel punto.</p>
34.	 <p>High-Sustained FVIII Replacement Factor Therapy</p>	<p>Quindi, nella prima sezione di questa presentazione, alzerò l'asticella del fattore VIII, non con i farmaci mimetici del fattore VIII, come ha appena concluso la dr.ssa Weyand, ma spostando l'asticella più in alto proprio con il fattore VIII reale. Quindi, cominciamo da lì.</p>

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

<p>35.</p>	<p>Efanesoctocog Alfa</p>  <p>The diagram shows the rFVIII-Fc-VWF-XTEN fusion protein with various domains labeled: A1, A2, A3, C1, C2, C3, D1, D2, D3, Fc, and XTEN. Annotations indicate 'Fc to increase half-life', 'XTEN insertion to increase half-life', and 'VWF D'D3 domain to decouple FVIII from VWF'. The article snippet is titled 'Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Patients with Severe Hemophilia A' from The New England Journal of Medicine.</p>	<p>La prima molecola a cui si è già accennato è efanesoctocog alfa e credo che la dr.ssa Weyand abbia spiegato il motivo, ovvero, il problema tecnologicamente intrinseco dell'aumento dell'emivita di eliminazione del fattore VIII è il VWF. Il fattore VIII è legato al VWF e, pertanto, la clearance del VWF determina in larga misura la clearance delle molecole del fattore VIII. Ed è qui che efanesoctocog alfa entra in scena con qualcosa di nuovo e spettacolare perché, fondamentalmente, questa molecola è diventata completamente indipendente dal legame con il VWF. E questo, assieme ad altre modifiche molecolari, consente di ottenere qualcosa che possiamo forse chiamare emivita prolungata di seconda generazione, estendendo l'emivita ben oltre ciò che conosciamo con i prodotti a emivita prolungata che sono disponibili in questo momento.</p>
<p>36.</p>	<p>Efanesoctocog Alfa (BIVV001)</p> 	<p>Efanesoctocog alfa è una terapia sostitutiva del fattore VIII che integra 3 miglioramenti principali volti ad aumentare l'emivita e a ridurre la frequenza di somministrazione. L'aggiunta del dominio D'D3 del VWF impedisce il legame e disaccoppia il fattore ricombinante dalla clearance del VWF endogeno. Due polipeptidi XTEN forniscono una protezione sterica per aumentare l'emivita, oltre a un dominio Fc dimerico.</p>

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

37.

XTEND-1

- N=159, severe hemophilia A
- Previously treated patients
- Aged ≥12 years
- Efanesoctocog alfa 50 IU/kg, once weekly
- PK in subset of 17 patients

Peaks of ~150 IU/dL

Non-hemophilic range 4/7 days

Trough levels 13%-15% at day 7, 47-hour half-life

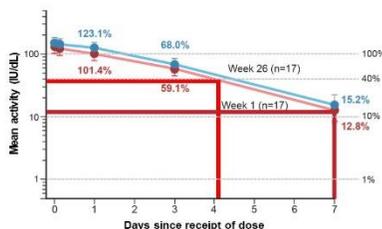


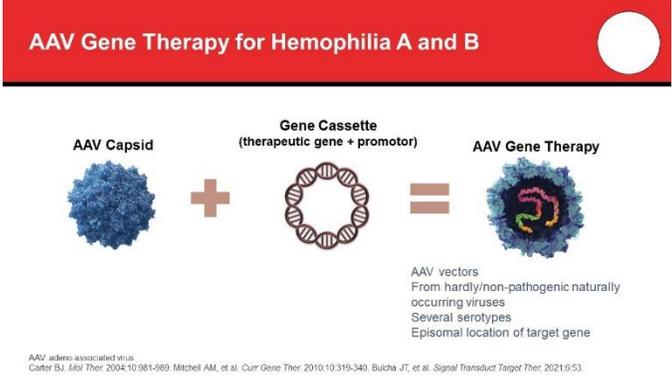
Image reproduced for educational purposes only from von Drygalski A, et al. // Engl J Med. 2023;388:310-318.

Quindi, analizziamo ora i risultati. Efanesoctocog alfa è stato valutato negli adulti nello studio XTEND-1 che comprendeva 159 pazienti, tutti con emofilia A grave. Dovevano essere pazienti precedentemente trattati per almeno 12 anni e hanno ricevuto efanesoctocog alfa 50 UI/kg una volta alla settimana. In un sottogruppo di 17 pazienti è stata eseguita un'ampia indagine farmacocinetica, che potete osservare nel grafico a destra, che mostra, in termini di livello di fattore VIII, più o meno quello che ci si può aspettare da efanesoctocog alfa. Vorrei sottolineare due aspetti. Innanzitutto stiamo andando oltre il 100% per i livelli al picco. Arriveremo al 150%, che rientra ancora nell'intervallo di riferimento o nei valori normali della popolazione generale, ma è il massimo di quell'intervallo di riferimento. E in una certa misura, le persone potrebbero chiedersi se quel 50% oltre al 100% possa o meno portare un certo rischio di trombosi ai livelli più alti. Tuttavia, cosa ancora più importante, o più spettacolare, se si somministra 4 giorni su 7, che è in realtà la maggior parte delle volte, il paziente ha un livello di fattore VIII del 40% o superiore. Quindi è davvero nell'intervallo non emofiliaco. Con le iniezioni EV una volta alla settimana, si esce dall'intervallo emofiliaco di 4 giorni su 7. E infine, cosa significa questo a un livello di valle? Una settimana dopo la somministrazione, i livelli di valle raggiunti sono compresi tra il 13% e il 15% al giorno 7. Tutto sommato, ciò significa che l'emivita di efanesoctocog alfa si è spostata verso le 47 ore, e si tratta di qualcosa

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

<p>38.</p>	<p>XTEND-1 vs XTEND-Kids</p> <p>OSC: 1 stage clotting. Image on left reproduced for educational purposes only from von Drygalski A, et al. <i>Br Eng J Med</i>. 2023;386:318-318.</p>	<p>di completamente nuovo nel campo dell'emofilia A.</p> <p>Confrontando questo con i bambini, in generale, i bambini eliminano i prodotti a base di fattore più velocemente degli adulti. Quindi, c'è stato anche uno studio XTEND-Kids e in questi 2 grafici PK si possono vedere le differenze. In effetti nei bambini efanesoctocog alfa è stato eliminato un po' più velocemente che negli adulti, ma ha comunque raggiunto un livello di valle compreso tra il 6% e il 7% in totale. E in quel particolare studio questo è avvenuto subito dopo la prima dose. Quando si passa allo stato stazionario, quando si fanno iniezioni settimanali, questo numero sale effettivamente a circa il 10%, che è ancora leggermente inferiore a quello degli adulti, ma aumenta il livello di valle a circa il 10%.</p>																							
<p>39.</p>	<p>Efficacy and Safety XTEND-1</p> <p>ABRs</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpoint</th> <th colspan="2">Group A (N=133)</th> </tr> <tr> <th>Prestudy Prophylaxis</th> <th>Efanesoctocog Alfa Prophylaxis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Inpatient ABR comparison</td> </tr> <tr> <td>No. of patients evaluated</td> <td>78</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>Median (IQR)</td> <td>1.06 (0-3.74)</td> <td>0 (0-1.04)</td> </tr> <tr> <td>Mean ABR (95% CI), model based</td> <td>2.96 (2.00-4.37)</td> <td>0.69 (0.43-1.11)</td> </tr> <tr> <td>Rate ratio vs prestudy prophylaxis (95% CI)</td> <td>–</td> <td>0.23 (0.13-0.42)</td> </tr> <tr> <td>p value for superiority</td> <td>–</td> <td>$p < .001$</td> </tr> </tbody> </table> <p>Safety</p> <ul style="list-style-type: none"> 15% antidrug antibodies <ul style="list-style-type: none"> 7% pre-existing 3% during study <p>No effect on FVIII PK</p> <p><small>ABR, annualized bleeding rate; IQR, interquartile range; von Drygalski A, et al. <i>Br Eng J Med</i>. 2023;389:318-318</small></p>	Endpoint	Group A (N=133)		Prestudy Prophylaxis	Efanesoctocog Alfa Prophylaxis	Inpatient ABR comparison			No. of patients evaluated	78	78	Median (IQR)	1.06 (0-3.74)	0 (0-1.04)	Mean ABR (95% CI), model based	2.96 (2.00-4.37)	0.69 (0.43-1.11)	Rate ratio vs prestudy prophylaxis (95% CI)	–	0.23 (0.13-0.42)	p value for superiority	–	$p < .001$	<p>Quindi, cosa ci si può aspettare quando si aumenta il fattore VIII fino a questo livello? Questi sono i risultati dello studio XTEND-1, lo studio sugli adulti. È stato condotto un confronto prima e dopo la profilassi pre-studio in 78 pazienti. Ciò che si può osservare è che il tasso di sanguinamenti annualizzato scende da circa 3 a meno di 1 in un tasso di sanguinamenti annualizzato basato sul modello nella profilassi pre-studio. Si tratta di una riduzione dei sanguinamenti compresa tra il 70% e l'80%, che è un dato statisticamente significativo. Per quanto riguarda la sicurezza, ovviamente, notiamo che il 15% aveva sviluppato anticorpi antifarmaco, un dato interessante. E prima o poi devo davvero chiederlo agli autori. Riferiscono che il 7% presentava anticorpi antifarmaco preesistenti, quindi, in effetti, prima</p>
Endpoint	Group A (N=133)																								
	Prestudy Prophylaxis	Efanesoctocog Alfa Prophylaxis																							
Inpatient ABR comparison																									
No. of patients evaluated	78	78																							
Median (IQR)	1.06 (0-3.74)	0 (0-1.04)																							
Mean ABR (95% CI), model based	2.96 (2.00-4.37)	0.69 (0.43-1.11)																							
Rate ratio vs prestudy prophylaxis (95% CI)	–	0.23 (0.13-0.42)																							
p value for superiority	–	$p < .001$																							

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

		<p>dell'esposizione a efanesoctocog alfa, e 3 hanno sviluppato anticorpi antifarmaco durante lo studio. Ma nello studio è stato anche ben affermato che questi anticorpi antifarmaco non avevano alcun effetto sulla farmacocinetica del fattore VIII. Quindi, penso che ci siano ancora molte domande in sospeso in merito a se questi siano davvero anticorpi antifarmaco e quale potrebbe essere la prevalenza e l'impatto clinico di tali anticorpi una volta che inizieremo a utilizzare questa molecola su base quotidiana.</p>
40.		<p>E ora passiamo, direi quasi, alla parte "fantascientifica" di questa presentazione, o almeno alla parte più allettante. Se ne parla già da anni, ed è qualcosa che viene sempre definito come la potenziale cura dell'emofilia A e B: la terapia genica.</p>
41.	 <p>AAV Gene Therapy for Hemophilia A and B</p> <p>AAV Capsid + Gene Cassette (therapeutic gene + promotor) = AAV Gene Therapy</p> <p>AAV vectors From hardly/non-pathogenic naturally occurring viruses Several serotypes Episomal location of target gene</p> <p><small>AAV, adeno-associated virus Carter BJ. Mol Ther 2004;10:981-989. Mitchell AM, et al. Curr Gene Ther. 2010;10:319-340. Bucha JT, et al. Signal Transduct Target Ther. 2021;10:53.</small></p>	<p>Prima di tutto, cos'è la terapia genica? Le due terapie geniche approvate per l'emofilia sono le terapie geniche con virus adeno-associato (Adeno-Associated Virus, AAV). E questo è essenzialmente il modo in cui si presenta la terapia genica. La terapia genica utilizza la parte esterna, cioè il capside dell'AAV per entrare nella cellula senza distruggerla e dispone della specificità per spostarsi in tessuti specifici. Lo scopo della terapia genica è portare la cassetta genica nel fegato. E la cassetta genica, ovviamente, contiene il gene terapeutico, ma, cosa molto importante, contiene anche un promotore e, in questo caso, un promotore specifico per il fegato.</p>

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

		<p>terapia basata su AAV5, che utilizza anch'esso il gene del fattore IX Padua nella cassetta genica.</p>
<p>43.</p>	<div data-bbox="282 296 948 667"> <p style="text-align: center;">Hemophilia A: Valoctogene Roxaparvovec</p> <p>Mean ± SE FVIII activity (IU/dL)</p> <p>Study week</p> <p>6 × 10¹³ vg/kg valoctogene roxaparvovec infusion at Week 0</p> <p>Participant group: ■ mITT (n=132) ● Enrolled 4+ years, mITT (n=17)</p> <p>Year 3 FVIII (n=132) Mean: 29.7 IU/dL Median (Q1, Q3): 16.2 (5.5, 31.7) IU/dL Range: 0-291.4 IU/dL</p> <p>mITT, modified intention to treat. Mahangji J, et al. ISTH 2023. Abstract OC 201.</p> </div>	<p>Passiamo ora ai risultati relativi all'emofilia A: valoctogene roxaparvovec. Nella diapositiva è mostrato il follow-up a 3-4 anni dello studio di fase 3. Si deve considerare che sull'asse delle Y è rappresentata l'attività del fattore VIII, ma le barre di errore mostrate sono errori standard della media, quindi non sono deviazione standard. Pertanto, la diffusione effettiva dei livelli di fattore VIII è molto più alta delle barre di errore mostrate. 133 pazienti sono stati trattati e hanno completato il follow-up a 3 anni. Il livello medio del fattore VIII è di circa il 13% e la mediana è del 16%, il che dimostra un certo grado di distorsione. Ma c'è ancora un margine abbastanza ampio per i pazienti che hanno effettivamente perso l'espressione fino a quasi il 300%. Abbiamo parlato del rischio di trombosi con efanosocog alfa, e i pazienti che raggiungono l'intervallo di 300 e rimangono lì per anni hanno probabilmente un rischio di trombosi maggiore. Esistono molti studi epidemiologici nel campo della trombosi che dimostrano che effettivamente esiste un aumento del rischio di trombosi al raggiungimento di tali livelli. Ciò che appare chiaramente nella figura è il picco più o meno intorno al limite dei 6 mesi, poi il livello scende. E ciò che ci interessa per la discussione è nella parte finale. Si tratta di qualcosa che diminuisce e alla fine andrà a zero in tutti i pazienti, o esiste un sottogruppo di pazienti in cui l'espressione rimane stabile per anni,</p>

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

<p>44.</p>	<p>Hemophilia B: Etranacogene Dezaparovec</p> <p>Endogenous FIX Activity Levels At Year 3</p> <table border="1"> <tr> <td>Mean ± SD</td> <td>38.6 ± 17.8</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>36.0</td> </tr> <tr> <td>IQR</td> <td>29.5-48.1</td> </tr> <tr> <td>Min-max</td> <td>4.8-80.3</td> </tr> </table> <p>Stable FIX activity levels over 3 years post-treatment</p> <p><small>aPTT: activated partial thromboplastin time. Pipe SW, et al. ASH 2023. Oral Presentation 1055. Pipe SW, et al. ASH 2022. Poster 2141.</small></p>	Mean ± SD	38.6 ± 17.8	Median	36.0	IQR	29.5-48.1	Min-max	4.8-80.3	<p>e forse moltissimi anni? Non abbiamo ancora una risposta.</p> <p>Passando poi all'emofilia B, vediamo un quadro diverso. Questo è lo studio sull'etranacogene dezaparovec. Anche qui è raffigurato il follow-up a 3 anni. Guardiamo le barre di errore per il fattore IX. Anche in questo caso la diffusione è considerevole, sebbene sia inferiore rispetto allo studio sull'emofilia A; i livelli medi e mediani sono molto più vicini tra loro ed entrambi intorno al 40%.</p> <p>La differenza più evidente è la stabilità dell'espressione. Ciò che si può vedere da questo grafico è che, in un periodo di 3 anni, non sembra esserci un picco e, cosa più importante, i livelli non sembrano scendere dopo quel periodo di 3 anni. Quindi, con questo farmaco in particolare, c'è molta speranza che questa espressione possa durare anni, forse molti anni, e alcuni stanno ipotizzando che potrebbe essere per il resto della vita, anche se la risposta ovviamente non è ancora nota considerato un follow-up ancora di pochi anni.</p>
Mean ± SD	38.6 ± 17.8									
Median	36.0									
IQR	29.5-48.1									
Min-max	4.8-80.3									
<p>45.</p>	<p>From a Different Perspective at Year 3</p> <p>Hemophilia A (valoctocogene roxaparovec) Hemophilia B (etranacogene dezaparovec)</p> <p><small>Pipe SW, et al. ASH 2023. Oral Presentation 1055. Mahjangu J, et al. ISTH 2023. Abstract OC 201.</small></p>	<p>Quindi, cambiamo prospettiva. Cosa ci si può aspettare 3 anni dopo la terapia genica? A sinistra è mostrata l'emofilia A. Credo sia molto importante, abbiamo detto che la terapia genica ha il potenziale di riportare i pazienti alla normalità. Penso che un dato di fatto sia che 3 anni dopo la terapia genica, solo l'11% dei pazienti supera ancora il 40%; la quota maggiore è compresa tra il 5% e il 40%. E ho visto alcuni numeri che suggeriscono che un gruppo di questi pazienti si trovi all'estremità inferiore di questo intervallo. Circa il 33%, 1 paziente su 3, è ora inferiore al 5%. Secondo</p>								

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

		<p>l'ultimo aggiornamento, 17 pazienti, ovvero il 13%, hanno dovuto riprendere la profilassi dopo quei 3 anni. Passando all'emofilia B, ancora una volta si ha un quadro diverso. In questo caso un terzo dei pazienti rientra nell'intervallo di normalità, oltre il 40%, circa la metà della coorte, tra il 12% e il 40%. Ci sono stati 2 pazienti che non hanno raggiunto l'espressione iniziale, e poi un terzo paziente nel corso dello studio ha perso l'espressione ed è tornato alla profilassi. Il numero totale di pazienti tornati in profilassi è di 3 pazienti, il 6% della coorte.</p>
46.	<div data-bbox="284 772 950 850" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> <p>Safety: ALT Increase <i>What Is It? How to Manage?</i></p> </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Typically within 3 months ▪ Presumed to be immune response to virus vector parts <ul style="list-style-type: none"> — Can lead to expression loss — Corticosteroid regimens effective ▪ More often with valoctocogene roxaparvec (86%) than with etranacogene dezaparvec (20%) <div data-bbox="630 865 912 1117" style="text-align: center;"> <p>Killing Hepatocytes</p> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">ALT: alanine aminotransferase; CTL: cytotoxic T cell; MHC: major histocompatibility complex; TCR: T cell receptor. Image reproduced for educational purposes only from Chuan MK, et al. <i>Hum Gene Ther</i>. 2012;23:167-185.</p>	

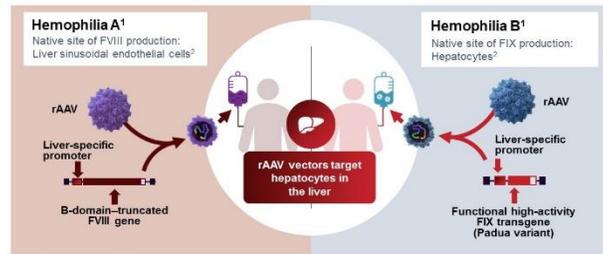
Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

		<p>transfettate e, quindi, alla perdita di espressione. Ma in quel primo studio è stato dimostrato che i regimi di corticosteroidi sono effettivamente efficaci nel normalizzare l'ALT e, se li si usa abbastanza velocemente, probabilmente si riesce a prevenire la perdita dell'espressione. Quindi, da quel primo caso, tutti i successivi studi sulla terapia genica per l'emofilia hanno più o meno un follow-up molto rigoroso, che è settimanale per le prime 12 settimane dopo la terapia genica, in cui si presta attenzione agli aumenti dell'ALT, iniziando immediatamente i regimi con corticosteroidi quando i livelli dell'ALT salgono. E col senno di poi, penso che i risultati dimostrino che questa strategia funziona; non ci sono quasi pazienti che perdono l'espressione dopo un aumento dell'ALT, sebbene il costo della terapia sia piuttosto elevato, così come i dosaggi piuttosto elevati di corticosteroidi. Nell'ambito dello studio sull'emofilia A, la durata media dell'uso di corticosteroidi è stata di 6 mesi. Quindi è realistico aspettarsi effetti collaterali. Un aspetto strano, che ancora oggi non capiamo, è che con valoctogene roxaparvovec questo aumento dell'ALT è molto più prevalente, 86%, rispetto a solo il 20% con etranacogene dezaparvovec, nonostante quelle terapie geniche utilizzino lo stesso vettore virale AAV5. Quindi, se questa è davvero una risposta al vettore virale, perché vediamo una differenza così marcata tra le due terapie?</p>
--	--	---

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

47.

Differences Between Hemophilia A vs B Gene Therapies



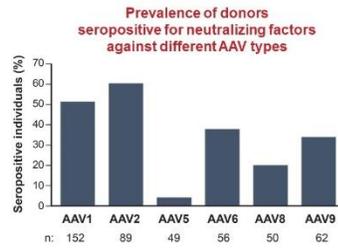
L'ipotesi corrente è che probabilmente potrebbe avere a che fare con il sito o le cellule bersaglio della terapia genica. Le terapie geniche mirano agli epatociti e fondamentalmente il DNA entra nell'epatocita e utilizza i meccanismi di produzione delle proteine dell'epatocita per produrre il fattore VIII o il fattore IX. Nel caso dell'emofilia B questo essenzialmente riproduce i meccanismi naturali, perché gli epatociti sono il sito naturale della produzione del fattore IX. Quindi la transfezione avviene nel normale sito naturale di produzione. Ma sebbene il fattore VIII provenga dal fegato, non viene prodotto dagli epatociti, ma dalle cellule endoteliali sinusoidali del fegato. La terapia genica ora però mira agli epatociti. Quindi il motivo potrebbe essere che mirare ai tessuti non naturali porti ad altri tipi di problemi in futuro? Potrebbe essere questa la spiegazione della differenza che vediamo nell'aumento dell'ALT? Può essere questa la spiegazione delle diverse curve che osserviamo nel tempo con i livelli del fattore VIII che si riducono, mentre i livelli del fattore IX rimangono stabili? Penso che sia l'ipotesi migliore, ma siamo ancora lontani dal dimostrarla, quindi sarà sicuramente qualcosa a cui prestare attenzione in futuro.

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

48.

Pre-existing Neutralizing AAV Antibodies How Relevant Are They?

- Typically excluded from trials
- Fear of non-expression
- Until a fluke accident in the phase 1-2 trial of etranacogene dezaparvovec

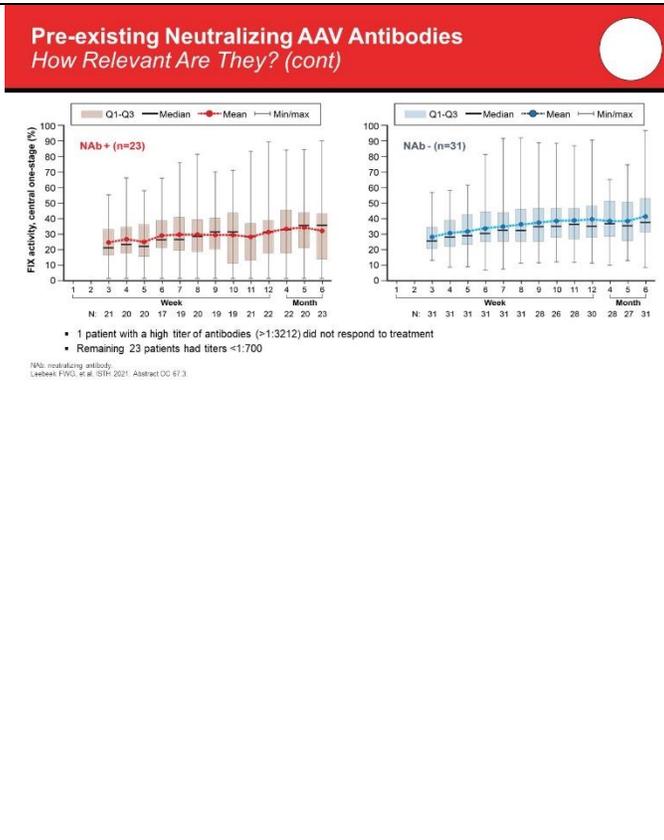


Bodin S, et al. Hum Gene Ther. 2010;21:761-72

Un altro fattore importante sono gli anticorpi neutralizzanti preesistenti. Se si entra in contatto con una variante naturale di uno specifico AAV, si sviluppano anticorpi anti-AAV. Il timore è sempre stato che se si cura un paziente con la terapia genica, prima della trasfezione nel fegato, prima che gli epatociti vengano infettati mediante la terapia genica e prima che il DNA venga rilasciato, le particelle della terapia genica vengano eliminate. In genere, questi pazienti venivano esclusi dagli studi. C'era il timore di non espressione, fino a quando si è verificato un divertente incidente fortuito nello studio di fase 1/2 su etranacogene dezaparvovec. A quello studio hanno partecipato solo 10 pazienti. Tutti questi pazienti dovevano essere negativi per gli anticorpi anti-AAV5. Durante lo studio, però, durante la sperimentazione sono passati a un test per la ricerca degli anticorpi anti-AAV5 migliore e si è scoperto che 3 pazienti avevano già anticorpi ed erano stati comunque trattati. Infatti, il soggetto con il titolo anticorpale più alto presentava anche l'espressione più alta. E con una sorta di mossa coraggiosa nello studio di fase 3 hanno completamente rimosso il criterio di esclusione degli anticorpi neutralizzanti preesistenti.

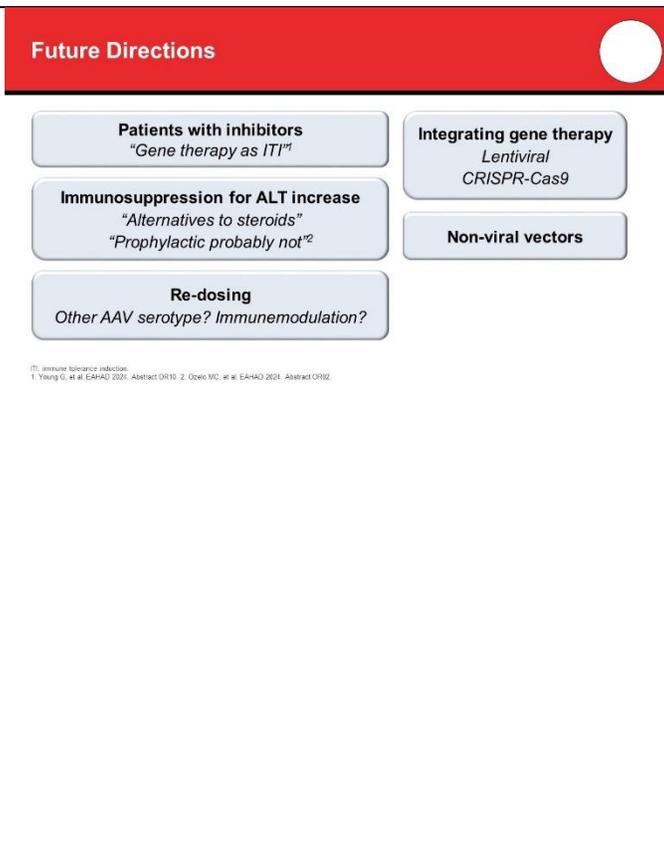
Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

49.



Nella diapositiva successiva si può osservare quale era la differenza tra i pazienti con anticorpi sul lato sinistro e i pazienti senza anticorpi sul lato destro. E quasi idealmente, circa il 40% della coorte aveva effettivamente anticorpi neutralizzanti preesistenti. Quello che si nota è che l'espressione è davvero la stessa nei pazienti con e nei pazienti senza anticorpi neutralizzanti. Tuttavia, il titolo può essere importante. C'era 1 paziente con un titolo eccessivamente alto di tali anticorpi, 1 su 3.212, e quel paziente non ha risposto al trattamento. Si ipotizza che non abbia risposto alle cure a causa di questi anticorpi. I restanti 23, quelli nel grafico, avevano titoli inferiori a 700, che ora è ritenuto come il numero accettabile, dove è ancora possibile dosare la terapia genica nonostante quegli anticorpi.

50.



Qual è il passo successivo? Penso che siamo davvero arrivati a un punto in cui non possiamo ancora definirla una cura per l'emofilia. Ci sono sviluppi in corso che potrebbero portarci lì, ma ci sono anche altri aspetti interessanti. Uno dei pensieri affascinanti è quello di puntare ai pazienti con inibitori. Un fegato che produce molecole di fattore VIII ogni minuto è probabilmente la migliore induzione di tolleranza immunitaria a cui si possa pensare. Infatti, il dr. Young ha presentato nel febbraio 2024 al congresso della European Association for Haemophilia and Allied Disorders i primi risultati relativi ai primi 2 pazienti con inibitori a cui sono stati somministrati dei farmaci nell'ambito di uno studio. E non vediamo l'ora di poter esaminare nuovi risultati. Penso che con l'immunosoppressione si possano

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

		<p>ottenere migliori risultati per quanto riguarda l'aumento dell'ALT. Penso che i corticosteroidi siano efficaci ma causeranno effetti collaterali. E probabilmente esistono immunosoppressori migliori, con minori effetti collaterali, che dovrebbero svolgere la stessa azione immunologica dei corticosteroidi. Inoltre ritengo che ci sia una chiara spinta verso il fatto che la profilassi con gli steroidi probabilmente non diventerà uno standard di cura, perché ci sono alcune evidenze che se effettivamente si usano i corticosteroidi a scopo profilattico, ciò ostacolerà anche l'espressione iniziale del fattore VIII o del fattore IX. Possiamo ripetere il trattamento, soprattutto nell'emofilia A, dove può esserci una perdita di espressione e dove dopo 3 anni il 13% dei pazienti torna in profilassi? Possiamo fare qualche forma di ridosaggio? Se viene approvata un'altra terapia genica che utilizza un altro sierotipo, si può semplicemente utilizzare quella? Avremmo bisogno di una qualche forma di immunomodulazione per poter somministrare dosi al di sotto del livello che determina lo sviluppo di anticorpi? Perché come conseguenza della somministrazione della terapia genica per l'emofilia, gli anticorpi aumenteranno e in modo marcato, raggiungendo davvero l'intervallo di quel paziente con un titolo di 1 su 3.000, rendendo forse improbabile che la risomministrazione della stessa terapia genica possa essere efficace senza alcuna azione preventiva. Infine, penso che dovremmo davvero considerare anche la possibilità di integrare la terapia genica. Questa è sempre stata la parte preoccupante,</p>
--	--	---

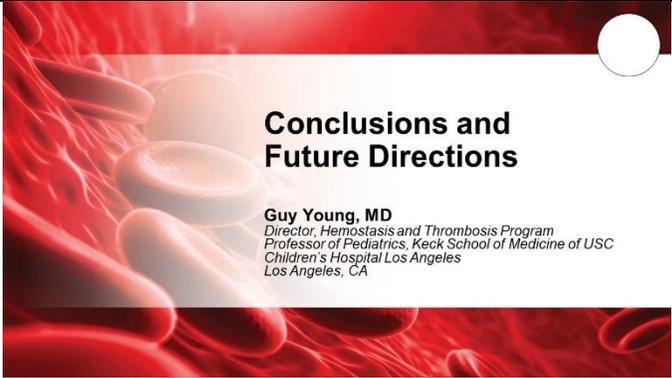
Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

		<p>perché se si aprono i cromosomi, si potrebbe aprirli nel punto sbagliato e si ha sempre paura dell'oncogenesi. In passato sono stati suggeriti approcci lentivirali, ma soprattutto con gli approcci lentivirali in cui l'integrazione è più o meno casuale, questo rappresenta un rischio potenzialmente serio. Ma per il futuro stiamo guardando principalmente a CRISPR-Cas, il che non è così casuale. E in definitiva, perché l'integrazione può forse essere importante? Se a un certo punto la terapia genica verrà trasferita ai pazienti pediatrici, magari cercando di curarli in tenera età, sarà necessaria una forma integrativa di terapia genica che venga effettivamente somministrata alla cellula figlia quando il fegato prolifera e cresce nel tempo. L'ultimo punto è che dovremmo considerare anche i vettori non virali. I vettori non virali sono stati utilizzati per altre patologie. Un altro aspetto interessante da valutare è quello di aggiungere una certa specificità verso il fegato, anche se non si utilizza la specificità dei virus AAV.</p>
51.	 <p>Emerging Rebalancing Therapies and Other Strategies to Sustain Higher FVIII levels A time of marvelous new molecules</p>	<p>Dedicherò questi ultimi minuti alle terapie riequilibranti. Come dicevo, siamo davvero in un'epoca di nuove molecole meravigliose.</p>

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

52.	<p>Emerging Rebalancing Therapies Mostly Target Natural Anticoagulants</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Antithrombin<ul style="list-style-type: none">—Fitusiran▪ Tissue factor pathway inhibitor<ul style="list-style-type: none">—Concizumab—Marstacimab—Befovacimab▪ Protein C<ul style="list-style-type: none">—SerpinPC—SR604 <p>But:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Subcutaneous administration▪ Long half-lives, stable PK▪ Hemophilia A and B▪ Also patients with inhibitors <ul style="list-style-type: none">▪ How to measure?▪ Thrombosis risk▪ Antidrug antibodies	<p>Essenzialmente, la terapia riequilibrante è mirata verso gli anticoagulanti naturali, si tratta di target che abbiamo imparato a conoscere più nel campo della trombosi che in quello dell'emofilia. Il fitusiran è un RNA interferente breve che blocca la produzione di antitrombina, quindi in realtà ciò che fa è creare una carenza di antitrombina piuttosto importante: riduzione dal 50% al 75% dell'attività antitrombinica. Ma una grave carenza di antitrombina può essere utilizzata per contrastare l'emofilia? L'inibitore della via del fattore tissutale è stato il target di un paio di molecole. Concizumab sta già entrando nelle cliniche di alcuni Paesi e si stanno completando la valutazione e le sperimentazioni. Marstacimab è in studio in una sperimentazione di fase 3, è un po' indietro, mentre befovacimab è quello che è già stato avviato. Lo sviluppo è stato interrotto in passato a causa della comparsa di complicanze trombotiche nei pazienti in questi studi. Questo è un segnale preoccupante. Altri obiettivi che provengono anche dal campo della trombosi sono: creare carenza della proteina C o resistenza alla proteina C. E ci sono 2 composti con questo obiettivo: SerpinPC e in fase preclinica, SR604. In generale, sono in maggioranza sottocutanei. Hanno davvero una lunga emivita e una farmacocinetica stabile, possono essere utilizzati sia per l'emofilia A sia per l'emofilia B e, soprattutto, possono essere utilizzati anche nei pazienti con inibitori. Penso che sia rilevante menzionare l'emofilia B con inibitori, che è davvero il caso più difficile da trattare per la maggior parte dei medici specializzati in</p>
-----	---	--

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

		<p>emofilia, per il quale praticamente non abbiamo cure alternative. Quindi, questo è davvero il primo trattamento per questo tipo di pazienti. Come misuriamo tali prodotti? Qual è l'equivalente in termini di fattore VIII o fattore IX? Vi ho parlato del rischio trombotosi. Questo riguarda non solo befovacimab, ma anche negli studi su concizumab si sono verificati episodi trombotici. Anche negli studi su fitusiran si sono verificati episodi trombotici. Come risposta, le sperimentazioni hanno messo a punto piani di mitigazione del rischio, che hanno molto senso e probabilmente hanno migliorato il prodotto. Tuttavia, una leggera preoccupazione per la trombotosi accompagna questi prodotti. E infine, gli anticorpi antifarmaco con qualsiasi nuova molecola potrebbero rappresentare un problema che rende inefficace qualsiasi trattamento.</p>
53.	 <p>Conclusions and Future Directions</p> <p>Guy Young, MD Director, Hemostasis and Thrombosis Program Professor of Pediatrics, Keck School of Medicine of USC Children's Hospital Los Angeles Los Angeles, CA</p>	<p>Quindi concludo qui. E per la conclusione e le direzioni future, sono felice di passare la parola al dr. Young. Grazie mille.</p> <p><i>[Dr. Guy Young]</i></p> <p>Grazie. Presentazione molto dettagliata.</p>

54.

Conclusions and Future Directions

- Hemophilia A treatment options are expanding with high-sustained factor VIII replacement therapy, factor VIII mimetics, rebalancing agents, and gene therapy
- This wider range of treatment options has allowed for more personalized therapy, tailored to each patient's unique needs, lifestyle, and preferences
- However, the growing complexity of treatment options introduces challenges, including the interpretation of laboratory assays, monitoring requirements, long-term management of gene therapy, and considerations for treatment switching (especially with long half-life drugs)

In conclusione, direi che abbiamo sempre più opzioni per curare i pazienti. Molte opzioni diverse dalle nuove terapie con fattore. Abbiamo farmaci mimetici del fattore VIII e ne avremo almeno 1 o 2 in più in arrivo. Avremo gli agenti riequilibranti che avete appena esaminato brevemente e ovviamente ci sono diversi meccanismi d'azione. E infine, ovviamente, la terapia genica. Quindi, il menu sta crescendo, e il vantaggio di un menu in crescita è che possiamo davvero offrire ai pazienti scelte molto personalizzate che si adatteranno al loro stile di vita, al loro attuale stato di emofilia, a qualunque sia il carico terapeutico che preferiscano o a cui possono adattarsi, e a qualunque livello di attività desiderino raggiungere. E così, con sempre con più opzioni, aumenta anche la complessità. Comprendere i test di laboratorio, come avete menzionato, in particolare per gli agenti riequilibranti, alcuni dei quali richiederanno il monitoraggio terapeutico del farmaco, capire come gestire i pazienti sottoposti a terapia genica a lungo termine. Cosa succede se i loro livelli di fattore VIII scendono fino a un certo punto o se scendono quelli del fattore IX? Non vediamo un andamento simile per il fattore IX. Come intervenire allora? Quale profilassi ha più senso in questi scenari? C'è molto da imparare e c'è molto da capire su questi trattamenti futuri. E infine, anche il passaggio da un trattamento all'altro sarà complicato quando i farmaci hanno una lunga emivita. Emicizumab rimane nel sangue per 4-6 mesi, finché non viene completamente eliminato dal sangue. Se si vuole passare un paziente da emicizumab a

Raggiungere la libertà dai sanguinamenti: esplorare le evidenze in continua evoluzione su strategie terapeutiche nuove ed emergenti per mantenere livelli di FVIII più elevati

		<p>un altro farmaco, come si può fare? Ci sono sperimentazioni che mirano a risolvere questo problema. Quindi, penso che il futuro dell'emofilia stia migliorando sempre di più, ma per noi, come medici curanti, sta diventando sempre più complicato. E dobbiamo davvero continuare a comprendere tutti questi nuovi agenti, i loro meccanismi d'azione, le conseguenze in laboratorio e le problematiche del cambiamento. Ma questi programmi formativi servono proprio a questo, a dare almeno qualche informazione a chi ascolta qui. E incoraggio i presenti a continuare a porre domande, ad ascoltare questi programmi formativi e, alla fine, sarete in grado di offrire ai vostri pazienti i migliori trattamenti possibili e prendere le migliori decisioni possibili.</p>
55.	 <p>Thank You!</p>	<p>Grazie a tutti per l'ascolto. Arrivederci.</p>